



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η Επίδραση της συνδυαστικής θεραπείας
σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης στην ικανότητα προς άσκηση, στην
ποιότητα ζωής και στην έκβαση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια
με ελαττωμένο κλάσμα εξωθήσεως**

Τόλια Γεωργία

Τ.Ε. Νοσηλεύτρια

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γιαμούζης Γρηγόριος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Π. Θ., Επιβλέπων Καθηγητής
Φίλιππος Τρυποστιάδης, Καθηγητής Καρδιολογίας Π. Θ., Μέλος Τριμελούς Επιτροπής
Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας Π. Θ., Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα 2017



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΑΣΚΗΣΗ, ΕΡΓΟΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ**



The effect of dual antagonism with sacubitril/valsartan on exercise capacity, quality of life and outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction

Larissa, 2017

Περιεχόμενα		
	Περίληψη	6
	Abstract	9
	Εισαγωγή	11
1.	Γενικό Μέρος	13
1.1	Καρδιακή Ανεπάρκεια- Ορισμός Καρδιακής Ανεπάρκειας	14
1.2	Επιδημιολογία	15
1.3	Κλινικές Μορφές – Παθοφυσιολογία	16
1.4	Αιτιολογία – Πρόγνωση	17
1.5	Διάγνωση	19
1.6	Λειτουργική Ταξινόμηση Ασθενών	20
1.7	Συμπτωματολογία-Κλινική εικόνα της Καρδιακής Ανεπαρκείας	21
1.8	Επιπλοκές Καρδιακής Ανεπαρκείας	22
1.9	Θεραπεία Καρδιακής Ανεπαρκείας	24
2.	Συνδυαστική θεραπεία με το σύμπλοκο Σακουμπιτρίλης/Βαλσαρτάνης	33
2.1	Ποια η δράση της συνδυαστικής θεραπείας	33
2.2	Κριτήρια Συμμετοχής και Αποκλεισμού	34
2.3	Απαραίτητες Εξετάσεις πριν την Έναρξη της Χρήσης του	36
2.4	Ο Ρόλος του συνδυασμού στην Ικανότητα προς Άσκηση	38
3.	Καρδιακή Ανεπάρκεια και Άσκηση	39
3.1	Ο Ρόλος της Άσκησης στην Καρδιακή Ανεπάρκεια	40
4.	Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης και 6MWT	43
4.1	Εφαρμογή - Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης	46
4.2	Παράμετροι Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης	46

4.3	Ο ρόλος της Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης και 6MWT στην Καρδιακή Ανεπάρκεια	46
	Ειδικό Μέρος	49
1.	Σκοπός	50
2.	Μεθοδολογία Μελέτης	50
3.	Συλλογή Δεδομένων Όργανα Μέτρησης	53
4.	Αποτελέσματα	56
5.	Συμπεράσματα	61
6.	Πίνακας Βιβλιογραφιών	62
7.	Πίνακας Συντμήσεων Συντομογραφιών	69
8.	Παράρτημα	71

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε ως Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία στο πλαίσιο του Διατμηματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών με τίτλο «Άσκηση, Εργοσπιρομετρία και Αποκατάσταση» του Τμήματος Ιατρικής και του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Από τη θέση αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τον κ Γρηγόριο Γιαμούζη, Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και υπεύθυνο του ιατρείου της Καρδιακής Ανεπαρκείας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, για την εποικοδομητική επίβλεψη, υποστήριξη και καθοδήγηση που μου παρείχε σε κάθε φάση της εκπόνησης αυτής της εργασίας. Ο άψογος επαγγελματισμός και ο επιστημονικός του λόγος στάθηκαν για μένα πολύτιμοι αρωγοί.

Δεν μπορώ να μην ευχαριστήσω την οικογένεια μου, η οποία με στήριξε από την αρχή των σπουδών μου, αλλά και όλο αυτό το διάστημα της εκπόνησης της εργασίας μου. Χωρίς οποιαδήποτε από τις παραπάνω βοήθειες, η πραγμάτωση της εργασίας θα ήταν εξαιρετικά δύσκολη.

Περίληψη

Υπόβαθρο: Η διπλή αναστολή με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη απεδείχθη ασφαλής και αποτελεσματική στη διπλή τυφλή μελέτη PARADIGM-HF, καθώς ελάττωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο της καρδιαγγειακής θνητότητας ή επανανοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) κατά 20% σε σχέση με τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή με εναλαπρίλη, β-αναστολέα και ανταγωνιστή των αλατοκορτικοστεροειδών. Παρόλα αυτά, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της διπλής αναστολής στην καθημερινή πρακτική στον ελληνικό πληθυσμό δεν έχει μελετηθεί. Ομοίως, δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της συνδυαστικής θεραπείας 1) στην ικανότητα προς άσκηση, όπως αυτή ποσοτικοποιείται είτε με την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ) είτε με την εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης (6MWDΤ) και 2) στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΚΑ, όπως αυτή ποσοτικοποιείται με το ερωτηματολόγιο Kansas (KCCQ).

Σκοπός: Να διερευνηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της διπλής αναστολής με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη, καθώς, επίσης, και η επίδρασή της στην ικανότητα προς άσκηση και στην ποιότητα ζωής περιπατητικών ασθενών με χρόνια ΚΑ λειτουργικής κλάσης NYHA II-III του Ιατρείου Καρδιακής Ανεπάρκεια του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

Μεθοδολογία: Το πρόγραμμα πρώιμης πρόσβασης του συνδυασμού σακουμπιτρίλης / βαλσαρτάνης ήταν ένα επιδοτούμενο από την παραγωγό εταιρεία NOVARTIS πρόγραμμα δωρεάν χορήγησης του συνδυασμού, πριν την επίσημη κοστολόγηση του φαρμάκου από τον ΕΟΦ, στους ασθενείς με ΚΑ, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη PARADIGM-HF και επιθυμούσαν ενυπόγραφα να συμμετέχουν στο πρόγραμμα, μέσω τριτοβάθμιων αναγνωρισμένων δομών, όπως είναι τα Ιατρεία Καρδιακής Ανεπάρκειας. Από τις 25/01/2016 έως και τις 12/02/2017, που εισήχθη επίσημα ο συνδυασμός στην ηλεκτρονική συνταγογράφηση, 20 διαδοχικοί περιπατητικοί ασθενείς με χρόνια ΚΑ με ελαττωμένο κλάσμα εξωθήσεως (LVEF <35%), λειτουργικής κλάσης NYHA II-III (ηλικία =63.4±9.3 έτη, 40% σε λειτουργική κλάση NYHA II, 60% σε κλάση III, LVEF =22.3±5.5%, BMI =28,5±4,3) από τους 45 συνολικά ασθενείς του προγράμματος πρώιμης πρόσβασης συμπεριελήφθησαν στην συγκεκριμένη προοπτική μελέτη. Όλοι οι ασθενείς βρίσκονταν σε

βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή με αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (80% υπό AME-A, το 60% στην αντίστοιχη μέγιστη δόση-στόχο; 20% υπό ARBs, το 70% στην αντίστοιχη μέγιστη δόση-στόχο), β-αναστολείς (100%, το 60% στην αντίστοιχη μέγιστη δόση-στόχο) και αναστολέων των αλατοκορτικοειδών (20% υπό σπιρονολακτόνη, το 50% σε μέγιστη δόση στόχο των 50mg; 40% υπό επλερενόνη, το 50% στη μέγιστη δόση στόχο των 50mg). Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε εργαστηριακό έλεγχο (αιματολογικό και βιοχημικό), πλήρες υπερηχοκαρδιογράφημα, δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών, καρδιοαναπνευστική δοκιμασία άσκησης και απάντησαν στο ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής KCCQ, τόσο κατά την είσοδό τους στο πρόγραμμα όσο και 6 μήνες αργότερα. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 17.0. Διενεργήθηκε t test για εξαρτημένα δείγματα για τον έλεγχο τυχόν στατιστικά σημαντικών διαφορών πριν και μετά την παρέμβαση, όπως και έλεγχοι σημαντικότητας για τις διαφορές που μπορεί να προέκυπταν λόγω φύλου. Στις μετρήσεις μετά την παρέμβαση χρησιμοποιήθηκε t test για ανεξάρτητα δείγματα.

Αποτελέσματα: Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των 6 μηνών η λειτουργική κλάση των ασθενών βελτιώθηκε σημαντικά ($NYHA_{baseline} = 2.75$ έναντι $NYHA_{6μήνου} = 1.8$, $P < 0.05$). Υπήρξε τάση βελτίωσης του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας ($LVEF_{baseline} = 22.1 \pm 5.7\%$ έναντι $LVEF_{6μήνου} = 24.4 \pm 6.2\%$). Η αναγκαιότητα λήψης από στόματος διουρητικών της αγκύλης ελαττώθηκε σημαντικά (μέση δόση $_{baseline} = 200.5 \pm 60$ mg έναντι 110.5 ± 30.5 mg στο εξάμηνο, $P < 0.05$). Η 6λεπτη δοκιμασία βάδισης αυξήθηκε σημαντικά ($6MWD_{baseline} = 217m$ έναντι $6MWD_{6μήνου} = 284m$, $P < 0.05$), όπως και η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου στην καρδιοαναπνευστική δοκιμασία άσκησης ($_{peak}VO_2_{baseline} = 16.1 kg/min/m^2$ έναντι $_{peak}VO_2_{6month} = 22.3 kg/min/m^2$, $P < 0.05$). Η ποιότητα ζωής των ασθενών βελτιώθηκε σημαντικά στους περισσότερους από τους 10 τομείς του ερωτηματολογίου KCCQ; στατιστικά σημαντικές διαφορές πρόέκυψαν: α) στο συνολικό συμπτωματικό score με $t(19) = 9.4072$ και $p < 0.001$, β) στην αντιλαμβανομένη ποιότητα ζωής με $t(19) = 5.3169$ και $p < 0.001$, γ) στον αντιλαμβανόμενο κοινωνικό περιορισμό με $t(19) = 4.02$ και $p < 0.001$, δ) στο συνολικό score με $t(19) = 6.7674$ και $p < 0.001$, και ε) στο κλινικό score με $t(19) = 8.2713$ και $p < 0.001$. Σε ότι αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου, κανένας ασθενής δεν διέκοψε το συνδυασμό λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας. Το ποσοστό της υπότασης, λόγω της οποίας υπήρξε αναγκαιότητας τιτλοποίησης του φαρμάκου προς τα κάτω, ήταν 5% (1 στους 20).

Υπήρξε τάση βελτίωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης ($eGFR_{baseline} = 50.1 \pm 10$ έναντι $eGFR_{6μήνου} = 58.9 \pm 10 \text{ ml/Kg/1.72m}^2$). Δεν αναφέρθηκε περιστατικό σοβαρής υπερκαλιαιμίας κατά τη διάρκεια της 6μηνιαίας παρακολούθησης. Από τον έλεγχο για την επίδραση του φύλου δεν παρατηρηθήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τις μεταβλητές που μετρήθηκαν.

Συμπέρασμα: Η συνδυαστική θεραπεία με σακουμπιτρίλη / βαλσαρτάνη είναι ασφαλής και αποτελεσματική και συνοδεύεται από βελτίωση τόσο της ικανότητας προς άσκηση όσο και της ποιότητας ζωής των ασθενών με χρόνια ΚΑ.

Λέξεις κλειδιά: Καρδιακή Ανεπάρκεια, Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης, Ικανότητα προς Άσκηση, βλεπτη δοκιμασία βάδισης, Entresto, LCZ696, σακουμπιτρίλη, βαλσαρτάνη, KCCQ

Abstract

Background: Dual antagonism with sacubitril/valsartan was safe and effective in the double-blind PARADIGM-HF trial, since it reduced the combined end-point of cardiovascular (CV) mortality or heart failure (HF) rehospitalization by 20% as compared to the optimal medical treatment with an ACE-inhibitor, a beta-blocker and an MRA. However, the safety and efficacy of this approach has not been studied in the Greek population, nor has been the effect on 1) exercise capacity, quantified by either a cardiopulmonary exercise test (CPET) or a 6 minute walking distance test (6MWD), and 2) quality of life, quantified by the KCCQ.

Aim: To evaluate the safety and efficacy of dual antagonism with sacubitril/valsartan and its effect on exercise capacity and quality of life in ambulatory, NYHA II-III HF patients from the HF Clinic of the University Hospital of Larissa.

Methodology: From 25/01/2016 till 12/02/2017, 20 consecutive ambulatory patients with HFrEF (age = 63.4 ± 9.3 years, NYHA II/III = 40/60%, LVEF = $22.3 \pm 5.5\%$, BMI = 28.5 ± 4.3) were prospectively enrolled in this study. All patients were receiving optimal medical treatment (80% ACE-I, 60% in target dose; 20% ARBs, 70% in target dose; 100% β -blocker, 60% in target dose; 60% MRA: 20% spironolactone, 50% in target dose; 40% eplerenone, 50% in target dose). All patients underwent laboratory test (hematology and biochemistry), detailed echocardiography, a 6 MWD, a CPET, and answered a KCCQ, both at baseline and at 6 months. SPSS 17 was used for the statistical analyses. Pared t test was used to test for statistical significance at the level of $P < 0.05$.

Results: During a 6-month follow-up NYHA functional class was significantly decreased ($\text{NYHA}_{\text{baseline}} = 2.75$ vs. $\text{NYHA}_{6\text{month}} = 1.8$, $P < 0.05$). LVEF was numerically increase ($\text{LVEF}_{\text{baseline}} = 22.1 \pm 5.7\%$ vs. $\text{LVEF}_{6\text{month}} = 24.4 \pm 6.2\%$, $P = \text{NS}$). Mean furosemide dose was significantly lower by the end of the study ($\text{dose}_{\text{baseline}} = 200.5 \pm 60$ mg vs. $\text{dose}_{6\text{month}} = 110.5 \pm 30.5$ mg, $P < 0.05$). 6MWD increase significantly ($6\text{MWD}_{\text{baseline}} = 217\text{m}$ vs. $6\text{MWD}_{6\text{month}} = 284\text{m}$, $P < 0.05$), as did the peakVO_2 in the CPET ($\text{peakVO}_2_{\text{baseline}} = 16.1 \text{ kg/min/m}^2$ vs. $\text{peakVO}_2_{6\text{month}} = 22.3 \text{ kg/min/m}^2$, $P < 0.05$). Quality of life improved in most of the 10 sections of the KCCQ; statistically significant improvement was observed in the : a) total symptomatic score [$t(19) = 9.4072$, $P < 0.001$, b) perceived quality of life [$t(19) = 5.3169$, $P < 0.001$], c) perceived social limitation [t

(19) =4.02, P <0.001], d) total score [t (19) =6.7674, P <0.001], and e) clinical score [t (19) =8.2713, P <0.001]. With regards to safety, no drug discontinuation was reported due to side effect. There was a need for dose down-titration due to hypotension in one patients (1/20, 5%). There was a clear trend towards improvement in renal function (eGFR_{baseline} =50.1±10 vs. eGFR_{6month} =58.9±10 ml/Kg/1.72m²). No case of hyperkalemia was reported in the 6-month follow-up. No gender-specific differences were observed in the parameters studied.

Conclusion: Combination therapy with sacubitril/valsartan is safe and effective and is associated with increase in 6MWDT and _{peak}VO₂ as well as quality of life in patients with HF.

Key words: *Heart Failure; Cardiopulmonary Exercise Testing; 6 Minute Walking Distance Time; 6MWT; Entresto; LCZ696; Sacubitril; Valsartan; KCCQ*

Εισαγωγή

Η ΚΑ είναι μια εξελικτική και απειλητική για τη ζωή νόσος, την οποία εκτιμάται ότι θα αναπτύξουν 1 στα 5 άτομα, ανεξαρτήτως φύλου, στη διάρκεια της ζωής τους [1]. Αποτελεί την κύρια αιτία νοσηλείας για τους ασθενείς άνω των 65 ετών στις ανεπτυγμένες χώρες. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς με ΚΑ παρουσιάζουν ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης, το οποίο σημαίνει ότι η καρδιά δεν συστέλλεται με αρκετή δύναμη, συνεπώς εξωθεί λιγότερο αίμα [2]. Πρόσφατα στοιχεία υποστηρίζουν ότι η ΚΑ αποτελεί ένα σημαντικό ιατρικό, κοινωνικό και οικονομικό πρόβλημα. Οι ασθενείς με ΚΑ συχνά παρουσιάζουν δύσπνοια, η οποία σπανίως σχετίζεται με διαταραχές στις λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων (PFTs)[4]. Πολλοί ασθενείς με ΚΑ είναι ασυμπτωματικοί στην ηρεμία και παρουσιάζουν συμπτώματα κατά την εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων τους [5]. Εκτός από την δύσπνοια οι ασθενείς με ΚΑ παρουσιάζουν χαρακτηριστικό περιορισμό στη ικανότητα για άσκηση και κόπωση, η οποία επιδρά αρνητικά στην ποιότητα ζωής τους, αφού περιορίζει προοδευτικά τις καθημερινές τους δραστηριότητες [6].

Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως (ΚΑΔΚ) αποτελεί μια μη επεμβατική, δυναμική μέθοδο που παρέχει μια συνολική αξιολόγηση των παραγόντων που συμμετέχουν κατά την άσκηση, επιτρέπει έτσι την ταυτόχρονη αξιολόγηση του αναπνευστικού, καρδιαγγειακού, κεντρικού νευρικού συστήματος αλλά και του συστήματος των σκελετικών μυών. Η ΚΑΔΚ μας παρέχει μια ολοκληρωμένη εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς (βαρύτητας της νόσου), καθώς και της εξελικτικής της πορείας. Η ΚΑΔΚ αναγνωρίζει τους μηχανισμούς εκείνους που περιορίζουν την ανοχή στην κόπωση, καθορίζει προγνωστικούς παράγοντες για την έκβαση της νόσου και εκτιμά την απόκριση του εξεταζόμενου σε θεραπευτικές παρεμβάσεις [7]. Η μέθοδος αυτή αποτελεί σημαντική κλινική μέθοδο εκτίμησης του ασθενούς σε μεγάλο αριθμό ασθενειών. Ο διαφοροδιαγνωστικός ρόλος της δοκιμασίας είναι ιδιαίτερα σημαντικός στους ασθενείς με ανεξήγητη δύσπνοια, ή δυσανοχή στην κόπωση, ιδιαίτερα όταν ο εργαστηριακός έλεγχος του καρδιοαναπνευστικού συστήματος κατά την ηρεμία είναι φυσιολογικός [8,9]. Επομένως η ΚΑΔΚ μπορεί να βοηθήσει στην διάγνωση αρχόμενης ΚΑ ή πνευμονικής νόσου ή άλλων ασθενειών. Η διαφοροδιαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου επαυξάνεται από την προηγηθείσα εκτίμηση του ασθενούς μέσω του ιατρικού ιστορικού, της κλινικής εξέτασης και απλών εργαστηριακών εξετάσεων. Η ΚΑΔΚ βοηθά να καθοριστεί το σύστημα που

δυσλειτουργεί, περιορίζοντας, έτσι, το εύρος της διαφορικής διάγνωσης [7].

Η 6λεπτη δοκιμασία βάρδισης (ΕΔΒ ή 6MWDΤ) είναι μια δοκιμασία απλή, φτηνή και με επαναληψιμότητα (υπό προϋποθέσεις) με σκοπό την αρχική εκτίμηση και την παρακολούθηση της λειτουργικής κατάστασης και της ικανότητας για άσκηση ασθενών με τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας νόσο των πνευμόνων ή ΚΑ. Έχει χρησιμοποιηθεί σε αξιολόγηση προγραμμάτων αποκατάστασης, μετά τα οποία οι παράμετροι που αξιολογεί εμφανίζονται βελτιωμένες. Μπορεί να γίνει συμπληρωματικά με την ΚΑΔΚ με την οποία έχει άριστη συσχέτιση. Παρουσιάζει, επίσης, εξαιρετικά καλή συσχέτιση με τις μετρήσεις εκτίμησης της ποιότητας ζωής, με το πιστοποιημένο στην ΚΑ ερωτηματολόγιο Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Τα ευρήματα διαφόρων μελετών υποδεικνύουν ότι η ΕΔΒ αποτελεί ένα αποτελεσματικό εργαλείο που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας και της πρόγνωσης, ενώ είναι καλά ανεκτή από τους ασθενείς με καρδιαγγειακές και πνευμονικές παθήσεις. Η δοκιμασία αποτελεί αντικειμενικό, ανεξάρτητο και ισχυρό προγνωστικό δείκτη και έχει την ικανότητα πρόβλεψης της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου ($_{peak}VO_2$) σε ασθενείς με προχωρημένη χρόνια ΚΑ. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η ΕΔΒ μπορεί να προβλέψει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με συμπτωματική ΚΑ [10].

Η μελέτη PARADIGM-HF, η μεγαλύτερη μελέτη που έχει διεξαχθεί στην ΚΑ, έδειξε ότι το σύμπλοκο **σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης** μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλείας για ΚΑ, προσφέροντας όφελος στους ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, ανεξάρτητα από προηγούμενες αντίστοιχες νοσηλείες για ΚΑ. Η αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής θεραπείας επιτυγχάνεται μέσω της ενίσχυσης του προστατευτικού νευροορμονικού συστήματος των νατριουρητικών πεπτιδίων με ταυτόχρονη καταστολή των βλαβερών συνεπειών του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) [11]. Το σύμπλοκο φάρμακο αποτελείται από τη δραστική ουσία σακουμπιτρίλη, ένα νέο φαρμακευτικό μόριο που δρα ως αναστολέας της νεπριλυσίνης, καθώς και τη δραστική ουσία βαλσαρτάνη, που δρα ως **αποκλειστής** των υποδοχέων AT_1 της αγγειοτασίνης-II (ARB). Η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της συμπτωματικής χρονιάς ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης [12,13,14].

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

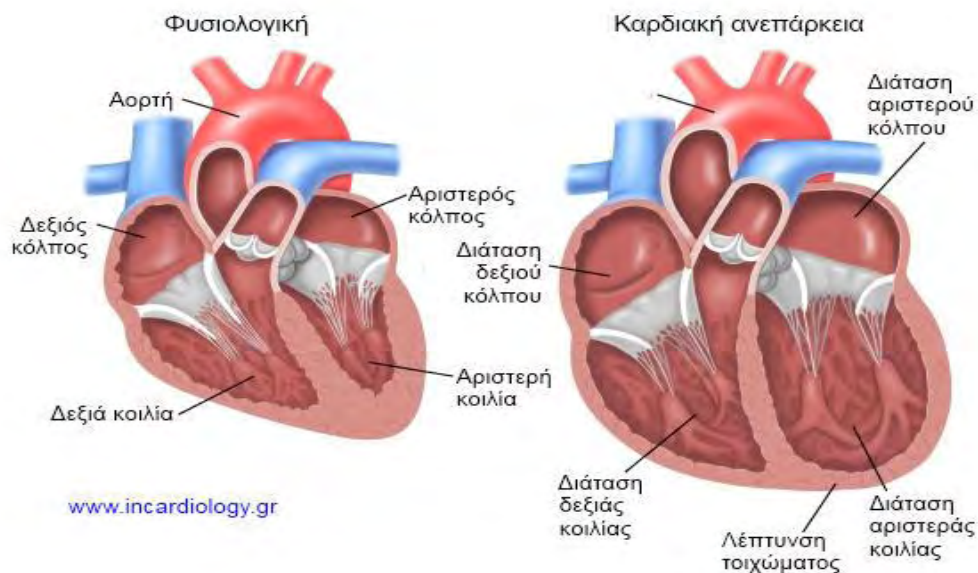
Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια σοβαρή πάθηση κατά την οποία η καρδιά αδυνατεί να εκτελεί το ρόλο της ως αντλία και να αποστέλλει αίμα στα διάφορα μέρη του σώματος. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας καρδιακής βλάβης, η οποία προκαλεί είτε ελάττωση της συσταλτικότητας είτε ελάττωση της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας της καρδιάς.

Από άποψη φυσιολογίας ο όρος ΚΑ σημαίνει την αδυναμία του καρδιακού μυός να εξασφαλίσει αρκετή παροχή αίματος στα κύτταρα ανάλογα με τις περιφερικές ανάγκες των ιστών, οι οποίες είναι μικρότερες όταν ο οργανισμός βρίσκεται σε ανάπαυση και μεγαλύτερες όταν κινείται, ή σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως η αναιμία, ο πυρετός. Κλινικά η ΚΑ αποτελεί ένα σύνδρομο, που εκδηλώνεται με συμπτώματα οφειλόμενα σε συμφόρηση ή και σε χαμηλή καρδιακή παροχή σε συνδυασμό με χαρακτηριστικά κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα. Επειδή το αίμα και το οξυγόνο δεν φτάνουν για να θρέψουν τους μυς και τα όργανα του σώματος, οι μυς κουράζονται και ο ασθενής με ΚΑ εμφανίζει εύκολη κόπωση. Το αίμα συσσωρεύεται στις φλέβες, περιμένοντας να γυρίσει στην καρδιά και αυξάνεται η πίεση μέσα σε αυτές, οπότε και αρχίζει η διόδρωση υγρών στους γύρω ιστούς, κυρίως στα κάτω άκρα και την κοιλιά. Υγρό μαζεύεται και στους πνεύμονες γιατί δεν μπορεί να γυρίσει εύκολα στην αριστερή καρδιά και προκαλεί συμφόρηση στους πνεύμονες και δύσπνοια. Έτσι δικαιολογούνται τα κύρια συμπτώματα της ΚΑ τα οποία είναι η εύκολη κόπωση και η δύσπνοια [15].

Σημαντική είναι η διαφορά στην «πρωτοεμφανιζόμενη», την «παροδική» και τη «χρόνια» ΚΑ. Η πρωτοεμφανιζόμενη, όπως ακριβώς δηλώνει ο όρος, αναφέρεται στην πρώτη εκδήλωση ΚΑ. Η παροδική ΚΑ αναφέρεται στην ύπαρξη συμπτωματικής ΚΑ για ορισμένη χρονική περίοδο. Η επιδείνωση γνωστής χρόνιας ΚΑ (απορρύθμιση) αποτελεί τη συχνότερη μορφή που χρειάζεται νοσηλεία, περίπου το 80% των περιπτώσεων. Η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να βασίζεται στο ειδικό υποκείμενο αίτιο και τη συνοδό κλινική εκδήλωση (πνευμονικό οίδημα, υπερτασική κρίση, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο). Η «δεξιά» και «αριστερή» ΚΑ αναφέρεται σε σύνδρομο που προεξάρχουν η συμφόρηση των συστηματικών ή των πνευμονικών φλεβών, με σημεία κατακράτησης υγρών – οίδημα σφυρών ή πνευμονικό οίδημα, αντίστοιχα [15,16].

Συνήθη αίτια με κλινική εικόνα ΚΑ υψηλής παροχής είναι η αναιμία, η θυρεοτοξίκωση, η σηψαιμία, η ηπατική ανεπάρκεια, τα αρτηριοφλεβικά συρίγγια, η νόσος

Paget και η νόσος beri-beri. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η πρωτοπαθής βλάβη δεν αφορά την καρδιά και είναι δυνητικά αναστρέψιμη με την κατάλληλη θεραπεία. Οι καταστάσεις αυτές περιγράφονται καλύτερα ως ΚΑ δευτεροπαθής σε συνθήκες υψηλής παροχής, και η αναγνώρισή τους είναι ιδιαίτερα σημαντική, διότι είναι δυνητικά ιάσιμες και πρέπει πάντοτε να αποκλείονται όταν τίθεται η διάγνωση της ΚΑ. Σε ορισμένες χώρες, η θνησιμότητα της ΚΑ ανά ηλικία φαίνεται να μειώνεται, γεγονός που τουλάχιστον σε ένα ποσοστό οφείλεται στη σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η μέση ηλικία εμφάνισης ΚΑ στις αναπτυγμένες χώρες είναι τα 75 έτη[15].



Εικόνα 1: Καρδιακή ανεπάρκεια

Πηγή: http://www.incardiology.gr/pathiseis_ka/ka_pathofisiologia.html

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΚΑ έχει πάρει επιδημικές διαστάσεις με αποτέλεσμα να αναφερόμαστε στην «πανδημία» της ΚΑ. Η συχνότητα της αυξάνει συνεχώς τα τελευταία χρόνια και αυτό οφείλεται αφενός στον μεγαλύτερο αριθμό ασθενών που επιβιώνουν μετά από καρδιακή προσβολή αφετέρου στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης.

Ο επιπολασμός (αριθμός όλων των περιπτώσεων καρδιακής ανεπάρκειας στο

γενικό πληθυσμό σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή) υπολογίζεται σε 3-20 ανά 1.000 άτομα του γενικού πληθυσμού. Ο επιπολασμός αυξάνει με την ηλικία ώστε να υπάρχουν 30-130 ασθενείς ανά 1.000 άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών και 80-160 άτομα ανά 1.000 άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών[15].

Η επίπτωση (αριθμός νέων περιπτώσεων ΚΑ στον γενικό πληθυσμό στην διάρκεια μιας χρονικής περιόδου) υπολογίζεται σε 1-5 νέες περιπτώσεις ανά 1.000 άτομα γενικού πληθυσμού κατά έτος. Και εδώ η επίπτωση είναι συνάρτηση της ηλικίας και υπάρχουν 16 περιπτώσεις ανά 1.000 άτομα άνω των 65 ετών κατά έτος και 30 περιπτώσεις ανά 1.000 άτομα άνω των 75 ετών κατά έτος. Η προοδευτική γήρανση του πληθυσμού που ήδη καταγράφεται θα επηρεάσει την επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας τα επόμενα έτη [4]. Υπολογίζεται ότι στην Ελλάδα πιθανότατα υπάρχουν 200.000 ασθενείς με ΚΑ και 30.000 περίπου νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο. Η μακροπρόθεσμη πρόγνωση που σχετίζεται με ΚΑ είναι χειρότερη από εκείνη που συνδέεται με την πλειονότητα των καρκίνων, παρουσιάζοντας θνησιμότητα 50% μετά από 5 χρόνια.

Υπάρχει επομένως μια επιδημία ΚΑ που θα συνεχισθεί τα επόμενα έτη με συνέπεια την αύξηση των εισαγωγών στο νοσοκομείο, την αύξηση των θανάτων που οφείλονται στη νόσο και μια αύξηση στο κόστος για την αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΑ [15].

1.3 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ – ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Απαραίτητη για την κατανόηση των φαινομένων της ΚΑ είναι η γνώση της καρδιακής συστολής. Η σπουδαιότερη από τις τέσσερις καρδιακές κοιλότητες είναι η αριστερή κοιλία καθώς το έργο που παράγει η καρδιά ουσιαστικά αναφέρεται στην αριστερή κοιλία. Από την άλλη, η δεξιά κοιλία σε σύγκριση με την αριστερή επιτελεί μικρότερο έργο πραγματοποιώντας την εξώθηση του αίματος προς την πνευμονική αρτηρία -με μικρή πίεση συστολική 15-30 mmHg- για να κυκλοφορήσει στο χαμηλών αντιστάσεων αγγειακό δίκτυο των πνευμόνων.

Διακρίνονται οι εξής κλινικές μορφές ΚΑ:

- α. Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια
- β. Δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια
- γ. Ολική καρδιακή ανεπάρκεια

Η διαίρεση αυτή είναι κατά ένα τρόπο σχηματική, διότι ανεπάρκεια μιας κοιλίας, ιδίως της αριστερής, οδηγεί σε κάμψη και της άλλης κοιλίας με αποτέλεσμα την ολική ΚΑ. Η ΚΑ είναι προοδευτικά επιδεινούμενη ακόμα και σε απουσία επίδρασης νέου βλαπτικού παράγοντα. Αυτό κυρίως οφείλεται στην αναδιαμόρφωση (Cardiac Remodeling) της αριστερής κοιλίας, κατά την οποία έχουμε είτε συγκεντρική είτε έκκεντρη υπερτροφία, με επακόλουθη διάταση και περισσότερο σφαιρική μορφή. Αποτέλεσμα αυτού να μειώνεται η μηχανική απόδοση της κοιλίας [17].

Η κινητοποίηση των νευροορμονικών μηχανισμών στην ΚΑ προκαλεί κατακράτηση υγρών και νατρίου, περιφερική αγγειοσύσπαση, ίνωση στο μυοκάρδιο και τοξική δράση στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Έτσι δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος επιδείνωσης της αρχιτεκτονικής και απόδοσης της καρδιάς που ανεπαρκεί.

1.4 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ - ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Ως αίτια της ΚΑ χαρακτηρίζονται η ισχαιμική καρδιοπάθεια, το συχνότερο αίτιο, άλλες παθήσεις που προκαλούν μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, παθήσεις που συνοδεύονται από αύξηση του μεταφορτίου ή μεγάλη αύξηση του προφορτίου, παθήσεις με μειωμένη κοιλιακή πλήρωση όπως η στένωση της μιτροειδούς, η συμπίεστική περικαρδίτιδα κ.α. και αρρυθμίες με πολύ μεγάλη αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Σπουδαίος προδιαθεσικός παράγοντας της ΚΑ είναι η ηλικία.

Κατά τα πρώτα έτη ζωής ευθύνονται:

- α. μυοκαρδίτιδα
- β. Οι υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες και
- γ. Οι συγγενείς καρδιοπάθειες

Κατά τα επόμενα έτη

- α. Η οξεία ρευματική μυοκαρδίτιδα
- β. Η οξεία σπειροματονεφρίτιδα
- γ. Οι συγγενείς καρδιοπάθειες

Στους νέους ενήλικες

- α. Η οξεία ρευματική μυοκαρδίτιδα
- β. Οι ρευματικές βαλβιδοπάθειες

- γ. Η μυοκαρδίτιδα
- δ. Η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια
- ε. Η στεφανιαία νόσος
- ζ. Η υπερτασική καρδιοπάθεια
- η. Οι εκφυλιστικές βαλβιδοπάθειες
- θ. Οι ρευματικές βαλβιδοπάθειες

Γίνεται μεγαλύτερος ο κίνδυνος εμφάνισης της ΚΑ εάν συνυπάρχουν ένας ή περισσότεροι από τους εξής παράγοντες:

- Ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας
- Αποκλεισμός σκέλους του δεματίου του his ή διαταραχές του τμήματος ST και του επάρματος T
- Ελάττωση της ζωτικής χωρητικότητας των πνευμόνων
- Ταχυκαρδία
- Μεγαλοκαρδία
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Παχυσαρκία
- Υπερχοληστερολαιμία
- Κάπνισμα
- Λευκωματουρία
- Αναιμία

Αναφορικά με την επιβίωση των ασθενών της ΚΑ μπορούμε να πούμε ότι εξαρτάται από το αίτιο που την προκάλεσε αλλά και από την εμφάνιση επιπλοκών.

Αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες της ΚΑ οι εξής

1. Το χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας
2. Συνυπάρχουσα δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας
3. Κοιλιακές αρρυθμίες
4. Η αύξηση των τιμών της ρενίνης, νορεπινεφρίνης, και η ελάττωση του νατρίου του αίματος.

Όταν το αίτιο της ΚΑ εμφανισθεί απότομα, αιφνίδια και με βαριά μορφή, τότε μπορεί να

προκληθεί ΚΑ μέσα σε ελάχιστο χρόνο, χωρίς να προλάβει να αναπτυχθεί υπερτροφία του μυοκαρδίου. Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται ως οξεία ΚΑ και μπορεί να οφείλεται σε εκτεταμένο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, σε κρίση υπέρτασης ή μαζική πνευμονική εμβολή.

Βασικός παράγοντας εμφάνισης συμφορητικής ΚΑ παραμένει η υπέρταση για την οποία υπάρχει δυνατότητα πρόληψης. Οι περισσότερες περιπτώσεις συμφορητικής ΚΑ σε υπερτασικούς ασθενείς σχετίζονται με διατατική μυοκαρδιοπάθεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Σε περίπου 40% των περιπτώσεων η συστολική λειτουργία της καρδιάς δεν επηρεάζεται, αλλά υπάρχει διαστολική δυσλειτουργία, που οφείλεται στην υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, την ίνωση, την ισχαιμία, καθώς και το αυξημένο μεταφορτίο.

1.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τα συνηθέστερα για την διάγνωση αποτελούν το ιστορικό, τα συμπτώματα και τέλος η κλινική εξέταση του ασθενούς. Η διερεύνηση της ΚΑ περιλαμβάνει επίσης μια σειρά παρακλινικών εξετάσεων για την εξακρίβωση της αιτίας, αλλά και την εκτίμηση της βαρύτητας της ΚΑ. Οι εξετάσεις που πρέπει να γίνουν είναι το ηλεκτροκαρδιογράφημα, η ακτινογραφία θώρακα και το υπερηχοκαρδιογράφημα. Το υπερηχοκαρδιογράφημα είναι σαφώς απαραίτητο σε όλους τους ασθενείς για την διάγνωση της ΚΑ και της αιτίας που την προκάλεσε. Κατόπιν θα βοηθήσει και στην εκτίμηση της βαρύτητας της ΚΑ. Επίσης για την διάγνωση της ΚΑ μπορεί να βοηθήσουν οι πιο εξειδικευμένες και λιγότερο διαθέσιμες μέθοδοι, όπως η μαγνητική τομογραφία καρδιάς και η ραδιοισοτοπική κοιλιογραφία. Ο προσδιορισμός αυξημένων επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων BNP (εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο) και NT-proBNP στο πλάσμα των ασθενών είναι απαραίτητος για την διάγνωση της ΚΑ, διότι εάν βρεθούν φυσιολογικά επίπεδα σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για ΚΑ αποκλείουν τη διάγνωση.

Ως κλινική εικόνα της ΚΑ είναι το αίσθημα δύσπνοιας, ο περιορισμός ανοχής στην κόπωση, καθώς και η κατακράτηση υγρών που αυτό συνεπάγεται σε πνευμονική συμφόρηση ή περιφερικό οίδημα. Μεγάλη πιθανότητα να μην εμφανίζονται τα παραπάνω συμπτώματα, όλα ταυτόχρονα σε κάθε άρρωστο. Κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν απλώς μειωμένη ανοχή στην άσκηση, ενώ άλλοι εμφανίζουν οίδημα και δεν αναφέρουν δύσπνοια ή αίσθημα κόπωσης.

1.6 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Βασική προϋπόθεση για την αξιολόγηση του ασθενή με ΚΑ είναι η εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας. Η πιο γνωστή και ευρέως διαδομένη κλίμακα κατάταξης των ασθενών αυτών είναι η κατάταξη NYHA σύμφωνα με την New York Heart Association. Η παραπάνω κλίμακα εστιάζεται στο βαθμό δύσπνοιας, ο οποίος προκαλείται από συγκεκριμένη ποσότητα έργου, η οποία είναι αποδέκτη διεθνώς από όλες τις κλινικές μελέτες. Ανάλογα των υποκειμενικών συμπτωμάτων τους, τα οποία προέρχονται από τη σωματική τους δραστηριότητα, οι ασθενείς ταξινομούνται σε τέσσερις κατηγορίες:

- **Στάδιο 1 – Σωματική άσκηση χωρίς περιορισμό:** Σε αυτό το στάδιο, οι ασθενείς έχουν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας σε υψηλό επίπεδο άσκησης, πέρα του συνηθισμένου.
- **Στάδιο 2 – Σωματική άσκηση με ήπιο περιορισμό:** Σε αυτό το στάδιο, οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα κατά την ήπια άσκηση.
- **Στάδιο 3 – Σωματική άσκηση με σημαντικό περιορισμό:** Σε αυτό το στάδιο, οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα κατά την άσκηση μικρότερης έντασης σε σχέση με τις καθημερινές δραστηριότητες.
- **Στάδιο 4 –** Σε αυτό το στάδιο, οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα κατά την ηρεμία και είναι αδύνατο να αυτοεξυπηρετηθούν.

Η κατάταξη κατά NYHA ενώ είναι υποκειμενική, καταφέρνει να διατηρεί την επικαιρότητα της και να είναι χρήσιμη στην πρόβλεψη της εξέλιξης της ΚΑ αλλά και στην επιβίωση των ασθενών, οι οποίοι ανήκουν σε διαφορετικό λειτουργικό στάδιο. Έχουν μικρότερη επιβίωση οι ασθενείς με χειρότερη λειτουργικότητα. Κατά κύρια βάση τα συμπτώματα της μειωμένης αντοχής στην ΚΑΔΚ, όπως θα δούμε παρακάτω μετά από αναλύσεις, μπορούν να δημιουργηθούν κάτω από μια σύνθετη αλληλεπίδραση μηχανισμών κεντρικής και περιφερικής αιτιολογίας. Κατά αυτόν τον τρόπο η κλασική κατάταξη κατά NYHA δεν είναι πάντα ακριβής ως προς τον πραγματικό βαθμό δυσλειτουργίας, επειδή είναι υποκειμενική και οι αιμοδυναμικές παράμετροι ηρεμίας δεν είναι πάντα σχετικοί με την ικανότητα προς άσκηση.

Ο Weber πρότεινε ένα ποιο αντικειμενικό σύστημα αξιολόγησης, το οποίο βασίζεται στην καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως και για την ακρίβεια βασίζεται

στον καρδιακό δείκτη μέγιστης κοπώσεως που εξαρτάται από την μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου ($\text{VO}_{2\text{max}}$), στον αναερόβιο ουδό και στο peakVO_2 .

ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΤΑ WEBER

Ταξινόμηση κατά Weber (peakVO_2 ml/kg/min)

A >20

B 16-20

C 10-16

D 6-10

E <6

1.7 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

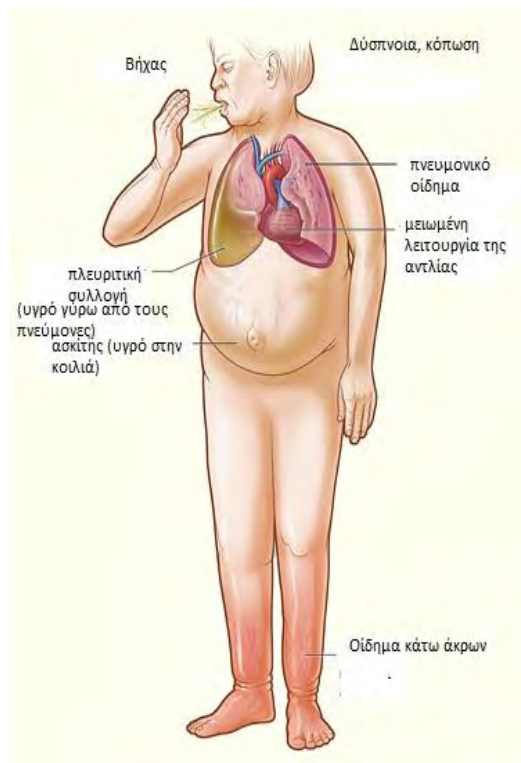
Ανάλογα με τον τύπο της ΚΑ τα συμπτώματα της μπορούν να διαφέρουν πάρα πολύ από άτομο σε άτομο. Έτσι λοιπόν μπορεί να αισθάνονται όλα τα συμπτώματα που θα αναλύσουμε παρακάτω ή μόνο κάποια από αυτά. Ως κύρια συμπτώματα της ΚΑ, τα οποία προκαλούνται από τη συγκέντρωση υγρού ή τη συμφόρηση κατά την ανεπαρκή ροή του αίματος προς το σώμα, μπορούμε να πούμε ότι είναι τα εξής:

- Λαχάνιασμα / δύσπνοια
- Βήχας / αναπνευστικός συριγμός
- Πρόσληψη βάρους
- Πρήξιμο στους αστραγάλους
- Κούραση / κόπωση
- Ταχυκαρδία
- Απώλεια όρεξης
- Ανάγκη νυχτερινής ούρησης

Τα παραπάνω συμπτώματα ονομάζονται σωματικά, πολλά άτομα όμως μπορεί να εμφανίσουν και συναισθηματικά συμπτώματα, εξαιτίας της σοβαρότητας της κατάστασης τους, όπως άγχος ακόμη και κατάθλιψη. Αρκετοί ασθενείς με ΚΑ δεν παρουσιάζουν συχνά κανένα σύμπτωμα. Στους ασθενείς αυτούς, τα συμπτώματα μπορούν να εκδηλωθούν,

εφόσον συνυπάρχουν οι εξής παθήσεις:

- Αρρυθμίες
- Αναιμία
- Υπερθυρεοειδισμός
- Λοιμώξεις με ή χωρίς πυρετό
- Νεφροπάθεια



Εικόνα 2: Συμπτώματα Καρδιακής Ανεπάρκειας

Πηγή: http://newsitsamea.blogspot.gr/2013/02/blog-post_842.html

1.8 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Οι συγγενείς αλλά και οι οικογένειες των ατόμων με ΚΑ, καθώς και οι ίδιοι οι ασθενείς, μπορούν να συμβάλλουν ουσιαστικά στην αντιμετώπιση και πρόγνωση των σοβαρών επιδεινώσεων της. Είναι σημαντικό και απαραίτητο για να επιτευχθεί ο στόχος αυτός να εκπαιδεύονται για να είναι σε θέση να αναγνωρίζουν νωρίς τα πρώτα σημεία, έτσι ώστε να αποφευχθεί η οξεία επιδείνωση της νόσου και έγκαιρα να αναζητούν την ιατρική βοήθεια. Η ΚΑ είναι μια χρόνια πάθηση και οι οξείες επιδεινώσεις της πάθησης του ασθενούς είναι αρκετά συχνές, που εμφανίζονται ξαφνικά με χειροτέρευση της κατάστασης του. Είναι

σοβαρές οι επιπλοκές των εν λόγω επιδεινώσεων. Κατά συνέπεια η έγκαιρη αναγνώριση των σημείων επιδείνωσης μπορεί να αποτρέψει εισαγωγή σε νοσοκομείο, επιπλοκές αλλά και θνητότητα. Επίσης η έγκαιρη αναγνώριση των σημείων και συμπτωμάτων του ασθενούς με ΚΑ που παρουσιάζει οξύ επεισόδιο επιδείνωσης βοηθά ώστε να μη καθυστερήσει η έναρξη θεραπείας αλλά και στην ελαχιστοποίηση των επιπλοκών. Αποτέλεσμα αυτού του γεγονότος να έχει μειωθεί σε μεγάλο βαθμό η θνητότητα που αυτή προκαλεί.

Παλαιότερα η επιβίωση των ασθενών που εισάγονταν σε νοσοκομείο με πρωτοδιαγνωσθείσα ή υποτροπιάζουσα ΚΑ ήταν φτωχή. Σήμερα, και σε σύντομο χρονικό διάστημα ύστερα από τη στρατηγική εκπαίδευσης των ασθενών και των οικογενειών τους, με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή επιτεύχθηκε 40-50% μείωση της θνητότητας [15,16].

Παράλληλα με την ΚΑ πολλοί ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν και άλλες συνοδές παθήσεις (συννοσηρότητες). Αυτές είναι δυνατόν να προκαλούν συμπτώματα που μιμούνται αυτά της ΚΑ και έτσι να δημιουργείται σύγχυση. Για τους λόγους αυτούς χρειάζεται προσεκτική εκπαίδευση των ασθενών και των οικογενειών τους έτσι ώστε να διασφαλίζεται η έγκαιρη αναγνώριση και η άμεση θεραπεία της επιδείνωσης της ΚΑ.

Οι κυριότερες επιπλοκές της Καρδιακής Ανεπάρκειας είναι:

- Αρρυθμίες (μπορεί να είναι θανατηφόρες)
- Πνευμονικό οίδημα
- Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (κυκλοφοριακή κατάρρευση)

Πιθανές παρενέργειες των φαρμάκων είναι:

- Βήχας
- Τοξικότητα δακτυλίτιδας
- Γαστρεντερικές διαταραχές (όπως ναυτία, καούρα, διάρροια)
- Πονοκέφαλος
- Ζαλάδα και λιποθυμία
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση

1.9 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η θεραπεία της Καρδιακής Ανεπάρκειας είναι φαρμακευτική και συντηρητική, η οποία περιλαμβάνει τη δίαιτα και τη σωματική άσκηση. Επιπλέον, μπορεί να χρειαστεί και χειρουργική αντιμετώπιση, ανάλογα το αίτιο που προκάλεσε την Καρδιακή Ανεπάρκεια.

Η σύγχρονη θεραπεία της ΚΑ κατευθύνεται τόσο στην αντιμετώπιση του υποκείμενου αίτιου όσο και στην συμπτωματική ανακούφιση των ασθενών. Οφείλουν οι ασθενείς να αλλάξουν ορισμένες συνήθειες τους (όπως διακοπή καπνίσματος) και να ακολουθήσουν έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής με μέτριου βαθμού άσκησης. Επίσης απλά πράγματα, όπως το καθημερινό περπάτημα, η παρακολούθηση της δίαιτας (περιορισμός στο αλάτι), η αποφυγή καπνίσματος και αλκοόλ, μπορεί να κάνουν τη διάφορα στα συμπτώματα και την ποιότητα ζωής. Επίσης ο ασθενής με ΚΑ θα πρέπει να παρακολουθεί τακτικά το βάρος του (με καθημερινό ζύγισμα), την πίεση και τις σφύξεις του και για οποιαδήποτε σοβαρή αλλαγή θα πρέπει να ενημερώνει τον γιατρό του [16].

Τα πιο συνηθισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως και ανακουφίζουν σημαντικά τους ασθενείς με ΚΑ είναι τα διουρητικά φάρμακα (όπως το γνωστό lasix) τα οποία προκαλούν αυξημένη ούρηση και με αυτόν τον τρόπο απομακρύνουν από τον οργανισμό τα υγρά που αθροίζονται στο σώμα των ασθενών, καθώς η πάσχουσα καρδιά αδυνατεί να τα διαχειριστεί. Αποτελεί προϋπόθεση για την καλύτερη αντιμετώπιση της νόσου είναι η στενή σχέση εμπιστοσύνης που θα πρέπει να υπάρχει μεταξύ του γιατρού και του ασθενή.

Ο θεραπευτικός αλγόριθμος της ΚΑ πολύ λίγο έχει αλλάξει τις τελευταίες δεκαετίες, με τις νεότερες προσεγγίσεις να αφορούν αποκλειστικά την ΚΑ με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης. Ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας της ΚΑ με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης αποτελούν οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (A-MEA) για περίπου 25 χρόνια, καθώς πρώτη η εναλλαπρίλη φάνηκε να ελαττώνει την ολική θνητότητα σε τουλάχιστον 2 μελέτες [5,6]. Οι A-MEA αφενός μεν αναστέλλουν την πρωτεόλυση της βραδυκινίνης, ενισχύοντας έτσι την επαγόμενη από την βραδυκινίνη αγγειοδιασταλτική δράση, η οποία εξουδετερώνει την εκσεσημασμένη αγγειοσύσπαση που παρατηρείται σε ασθενείς με ΚΑ. Αφετέρου ελαττώνουν τη βιοσύνθεση της αγγειοτενσίνης-II, μια από τις ισχυρότερες αγγειοσυσπαστικές, προ-υπερτροφικές και προϊνωτικές

ανθρώπινες ορμόνες [7]. Η μακροχρόνια θεραπεία με εναλαπρίλη ελαττώνει τον σχετικό κίνδυνο θανάτου κατά 16% μεταξύ ασθενών με ΚΑ ήπιας προς μέτριας συμπτωματολογίας. Κυρίως για τους ασθενείς που εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες (κυρίως βήχα) με τη λήψη Α-MEA συνιστώνται οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης. Αυτό συμβαίνει γιατί, αν και παρουσιάζουν παρόμοια αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα με τους Α-MEA, όλες οι μετά-αναλύσεις συγκλίνουν στο ότι η καρδιοπροστατευτική τους δράση είναι κατά τι ηπιότερη [8]. Σαν εξήγηση παθοφυσιολογική του ευρήματος αυτού αποδίδεται το γεγονός ότι οι συμβατικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης σε αντίθεση με τους Α-MEA, στερούνται των ευεργετικών πλειοτροπικών ιδιοτήτων της βραδυκινίνης [9].

Επόμενες μελέτες έδειξαν πως η χορήγηση β-αναστολέων [10-13] και ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών [14,15], οδηγεί σε επιπρόσθετη μείωση του σχετικού κινδύνου θανάτου κατά 30-35% και 22-30% αντίστοιχα. Ο ανταγωνιστής αλδοστερόνης επλερόνη εγκρίθηκε για τη θεραπεία της ΚΑ το 2003. Μία πρόσφατη μελέτη συνέκρινε την επλερερόνη σε σχέση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με συστολική ΚΑ και ήπια συμπτωματολογία, δίνοντας μας στοιχεία πως οι ανταγωνιστές αλδοστερόνης μειώνουν τον κίνδυνο τόσο των επανεισαγωγών, όσο και του θανάτου. Το 2012 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμάκων ενέκρινε έναν εκλεκτικό αναστολέα, την ιβαμπραδίνη, για την θεραπεία ασθενών συμπτωματικών με ΚΑ με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης.

Τώρα τελευταίως, η έρευνα έχει επικεντρωθεί στο συνδυασμό αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του συστήματος των νατριουρητικών πεπτιδίων. Η ιδέα αυτής της διπλής αναστολής του υποδοχέα αγγειοτενσίνης και της νεπριλυσίνης στην παρούσα φάση αποτελεί μοναδική ευκαιρία για ένα άλμα προς τα εμπρός στην φαρμακοθεραπεία της ΚΑ.

1. Αναστολείς Μετατρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτασίνης (ΑΜΕ-Α): Είναι ένα είδος φαρμάκων, τα οποία είναι απαραίτητα σε ασθενείς με ΚΑ, εφόσον μειώνουν τη θνησιμότητα, τις εισαγωγές στο νοσοκομείο και την συχνότητα εμφάνισης του εμφράγματος. Τα φάρμακα αυτά, είναι ωφέλιμα σε συμπτωματικούς πάσχοντες που έχουν δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, καθώς καθυστερούν την πορεία της νόσου. Στους ασθενείς με συμπτωματολογία, μειώνουν την κατακράτηση υγρών και νατρίου και έχουν δράση

αντιυπερτασική και αγγειοδιασταλτική και είναι επόμενο να ελαττώνεται η χρήση των διουρητικών από τους πάσχοντες (Braunwald, Goldman, 2003).

2. Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II: Έχουν την ίδια δράση με τους αΜΕΑ.

3. β- Αναστολείς: Είναι ένα είδος φαρμάκων, που παρεμποδίζει την εξέλιξη της νόσου, με την αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου, καθώς ελαττώνουν τη δράση του ερεθισμένου συμπαθητικού συστήματος. Επίσης, μειώνουν τη θνησιμότητα και τις εισαγωγές στο νοσοκομείο [18].

4. Διουρητικά: Είναι το είδος φαρμάκων, τα οποία αντιμετωπίζουν την κατακράτηση υγρών στην περιφερική κυκλοφορία και στους πνεύμονες, και ελαττώνουν το προφορτίο. Επομένως, μειώνουν τις διαστολικές πιέσεις και βελτιώνουν την δύσπνοια. Επιπλέον, μειώνουν τον όγκο του αίματος, με αποτέλεσμα να ελαττώνουν το μεταφορτίο και την πίεση [18].

5. Αναστολείς διαύλων ασβεστίου: Είναι ένα είδος φαρμάκων, τα οποία είναι αγγειοδιασταλτικά, αντιυπερτασικά και έχουν αρνητική ινότροπο δράση (Braunwald, Goldman, 2003).

6. Ινότροπα: Είναι ένα είδος φαρμάκων, τα οποία βελτιώνουν τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Σε τελικά στάδια της ΚΑ χορηγούνται ντοπαμίνη και δοβουταμίνη. Επίσης, η δακτυλίτιδα βελτιώνει τη συσταλτικότητα, μειώνει την αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος και ίσως έχει αντιαρρυθμική δράση [18].

7. Αντιπηκτικά: Είναι ένα είδος φαρμάκων, τα οποία δίνονται σε πάσχοντες με κολπική μαρμαρυγή ή ιστορικό με θρομβοεμβολικό επεισόδιο.

8. Αντιαρρυθμικά: Είναι ένα είδος φαρμάκων, τα οποία δίνονται στον ασθενή ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και είναι απαραίτητα για την επιβίωσή του [18].

9. Δίαιτα: Στην ΚΑ η σωστή διατροφή του ασθενούς έχει σκοπό την παροχή της επαρκούς

και ισορροπημένης θρέψης, η οποία βοηθά στην αντιμετώπιση του οιδήματος (σε κατακράτηση υγρών), στην βελτίωση της καρδιακής καχεξίας και της αναπνευστικής λειτουργίας (σε δύσπνοια

Οι διαιτητικές παρεμβάσεις που γίνονται είναι οι εξής [18]:

- α.** Έλεγχος του σωματικού βάρους, ειδικά στα υπέρβαρα άτομα
- β.** Περιορισμός νατρίου και υγρών, για τη μείωση των οιδημάτων
- γ.** Παροχή ενεργειακής και πρωτεϊνικής πρόσληψης σε άτομα με καχεξία
- δ.** Προαγωγή της υγείας της καρδιάς, προλαμβάνοντας την εξέλιξη αθηροσκλήρωσης

10. Άσκηση: Η σωματική άσκηση εντάσσεται μέσα στη θεραπεία των ασθενών, που έχουν Καρδιακή Ανεπάρκεια αλλά μόνο αυτών που ανήκουν στα τρία πρώτα στάδια κατά NYHA. Πραγματοποιείται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα αποκατάστασης και με τη βοήθεια επαγγελματιών υγείας, οι οποίοι διαμορφώνουν το πρόγραμμα κάθε ασθενούς ανάλογα τα δεδομένα του (ηλικία, φυσική κατάσταση κα) και το στάδιο της νόσου. Οι ειδικοί ενθαρρύνουν τους πάσχοντες να εκτελούν τις καθημερινές τους δραστηριότητες. Επιπλέον, η σωματική άσκηση δεν είναι ασφαλής για ασθενή που βρίσκεται στο στάδιο 4 κατά NYHA [19].

Η ήπια έως μέτρια ένταση άσκησης συνήθως είναι καλά ανεκτή από τον καρδιοπαθή ασθενή, συμβάλλει στην ελάττωση της φλεγμονής και αντιστρέφει το μυϊκό καταβολισμό. Τα προγράμματα άσκησης μέσω αυξήσεων στην περιφερική αιματική ροή επιδρούν στην έκκριση προσταγλανδινών στη μικροκυκλοφορία των σκελετικών μυών και αυξάνουν την έκφραση της σύνθεσης μονοξειδίου του αζώτου [19].

Εντούτοις, η έντονη άσκηση μπορεί να είναι επιζήμια για τον ασθενή, διότι ελαττώνει την αιματική ροή στο γαστρεντερικό σωλήνα, προκαλώντας ισχαιμία. Η καρδιακή ανεπάρκεια επιδρά στο γαστρεντερικό σωλήνα με την απώλεια πρωτεΐνης από το έντερο και ανορεξία κυρίως σε ασθενείς με δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Τέλος, η άσκηση επηρεάζει και έμμεσα τους πάσχοντες, αφού έχει ευεργετική επίδραση στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης, η οποία είναι συχνή στους καρδιοπαθείς [19].

11. Επεμβάσεις στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας: Σε πολλούς καρδιοπαθείς, η φαρμακευτική αγωγή δεν είναι αρκετή για την θεραπεία, με επακόλουθο να χρήζουν περαιτέρω αντιμετώπιση. Νέες επεμβάσεις, οι οποίες πραγματοποιούνται

τελευταία στην καρδιακή ανεπάρκεια, όπως η εμφύτευση αμφικοιλιακού βηματοδότη για την επίτευξη επανασυγχρονισμού της καρδιάς και η εμφύτευση απινιδωτών για την αντιμετώπιση επικίνδυνων αρρυθμιών, βελτιώνουν την ποιότητα ζωής, μειώνουν τα ποσοστά νοσηλείας και προλαμβάνουν τον αιφνίδιο θάνατο αποτελώντας απαραίτητο συμπλήρωμα της φαρμακευτικής θεραπείας σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών.

α. Εμφυτεύσιμοι απινιδωτές: Σε καρδιοπαθείς, που έχουν υποστεί επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας ή κοιλιακής μαρμαρυγής, τα οποία δεν προλαμβάνονται με φαρμακευτική θεραπεία, συνιστάται η υποδόρια εμφύτευση ενός μικρού απινιδωτή, βάρους 50-60gr (Εικόνα 3). Η συσκευή εμφυτεύεται κάτω από το δέρμα της αριστερής κλείδας και παρακολουθεί τον καρδιακό ρυθμό, ανιχνεύει τις επικίνδυνες αρρυθμίες και εν συνεχεία προκαλεί αυτόματη ανάταξη της κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μαρμαρυγής με την χορήγηση ηλεκτρικού σοκ.



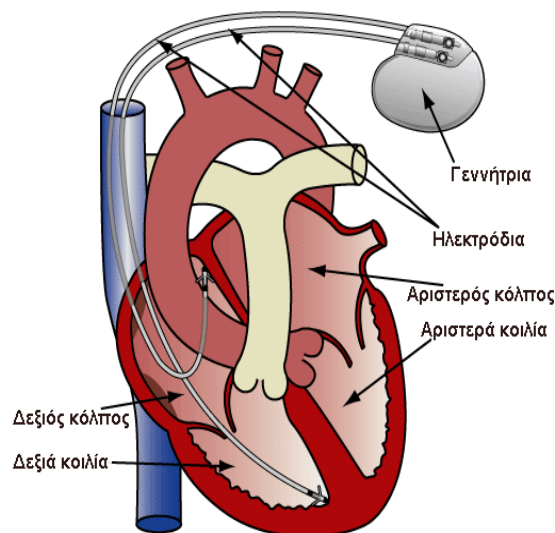
Εικόνα 3: Εμφυτεύσιμος απινιδωτής

Πηγή: http://www.incardiology.gr/pathiseis_sigkopi/bimatodotes_apinidotes.html

Η χρήση των εμφυτεύσιμων απινιδωτών έχει αλλάξει ριζικά τη θεραπεία των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών, συνηθέστερα θανατηφόρων και ο θάνατος από αρρυθμίες έχει μειωθεί σημαντικά, όπως επίσης και η ολική θνητότητα κατά 30%. Σε πολλές περιπτώσεις, ο εμφυτεύσιμος απινιδωτής συνδυάζεται με την αμφικοιλιακή βηματοδότηση, δηλαδή το

μηχάνημα του απινιδωτή περιλαμβάνει έναν μικρού μεγέθους βηματοδότη 18-20gr, για μπορεί ο ασθενής να έχει δύο σπουδαία θεραπευτικά μέσα.

β. Καρδιακός συγχρονισμός: Σε καρδιοπαθείς, επέρχεται καθυστερημένη διέγερση της αριστερής κοιλίας σε σχέση με τη δεξιά κοιλία (>40 msec) ή καθυστέρηση της σύσπασης του πλαγίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας σε σχέση με αυτή του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (>50-60 msec). Επομένως, η καρδιά δεν συστέλλεται συντονισμένα και συγχρονισμένα. Το αποτέλεσμα αυτό ονομάζεται δυσυγχρονισμός ή δυσγγχρονισμός. Το 1/3 περίπου των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου έχουν ηλεκτροκαρδιογραφικές ενδείξεις μεγάλης καθυστέρησης της ενδοκοιλιακής αγωγιμότητας, η οποία μπορεί να επιδεινώνει την ήδη κακή συστολική λειτουργία των κοιλιών.



Εικόνα 4: Καρδιακός βηματοδότης

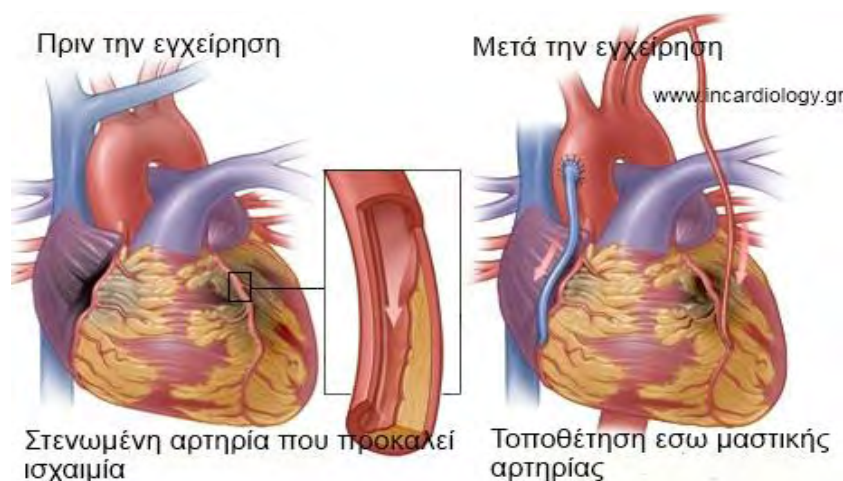
Πηγή: http://www.incardiology.gr/pathiseis_alles/bimatodotes.html

Η αμφικοιλιακή βηματοδότηση (CRT, Cardiac Resynchronization Therapy) ή καρδιακός επανασυγχρονισμός (Εικόνα 4), πραγματοποιείται για τη σωστή βηματοδότηση του καρδιακού μυός, με στόχο να συστέλλονται τόσο όλα τα τοιχώματα της αριστεράς κοιλίας, όσο και η αριστερά με την δεξιά κοιλία ταυτόχρονα. Ο αμφικοιλιακός βηματοδότης είναι εξειδικευμένη βηματοδοτική συσκευή. Παραδοσιακά οι βηματοδότες εμφυτεύονται σε ασθενείς με βραδυαρρυθμίες και έχουν ένα εμφυτευμένο καλώδιο είτε στον κόλπο είτε στην κοιλία ή και δυο καλώδια ένα στον κόλπο και ένα στην κοιλία. Στην αμφικοιλιακή

βηματοδότηση χρησιμοποιείται και ένα τρίτο καλώδιο για να βοηθήσει την καρδιά να συσταλεί με συγχρονισμένο τρόπο, επανασυγχρονίζοντας τη συστολή της αριστεράς και δεξιάς κοιλίας.

Ο εμφυτεύσιμος βηματοδότης, μαζί με τη φαρμακευτική θεραπεία, βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία, μειώνει τις εισαγωγές στο νοσοκομείο, βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών και μειώνει τους θανάτους από προοδευτική καρδιακή ανεπάρκεια [21].

γ. Αορτοστεφανιαία παράκαμψη: Στην ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, η καρδιά δεν μπορεί πλέον να αντλήσει αίμα σε ρυθμό ανάλογο με τις απαιτήσεις του οργανισμού λόγω μειωμένης παροχής αίματος στον καρδιακό μυ (ισχαιμία). Η αορτοστεφανιαία παράκαμψη (bypass) (Εικόνα 5) είναι μια επέμβαση, η οποία βοηθάει στη βελτίωση της ροής του αίματος στις στεφανιαίες αρτηρίες της καρδιάς στα άτομα με σοβαρή στεφανιαία νόσο.

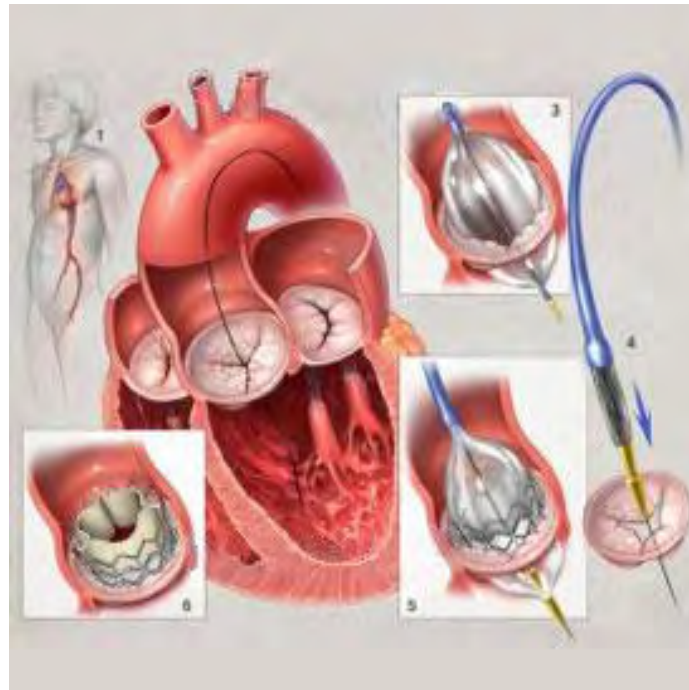


Εικόνα 5: Αορτοστεφανιαία παράκαμψη

Πηγή: http://www.incardiology.gr/pathiseis_stefaniaia/pc_cabg.html

Η επιβίωση των ασθενών με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, φθάνει σε 80% περίπου. Το αποτέλεσμα αυτό είναι εξαιρετικό, εάν ληφθεί υπόψη ότι το 40%-50% των υποψήφιων για καρδιακή μεταμόσχευση πάσχει από ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και ότι 20-30% από αυτούς καταλήγει κατά τη διάρκεια της αναζήτησης μοσχεύματος [22].

δ. Βαλβιδοπλαστική μιτροειδούς: Όταν η αριστερή κοιλία διατείνεται οι θηλοειδείς μύες απομακρύνονται από το μιτροειδικό δακτύλιο και η επαφή των μιτροειδικών γλωχίνων προοδευτικά μειώνεται. Αυτό έχει σαν επακόλουθο την μιτροειδική ανεπάρκεια.



Εικόνα 6: Βαλβιδοπλαστική μιτροειδούς

Πηγή: <http://www.heartsurgery.gr/pathiseis-epembaseis/balbidopatheies/stenosi-aortikis>

Με την εξέλιξη της τεχνολογίας, η αποκατάσταση των καρδιακών βαλβίδων πραγματοποιείται διαδερμικά ή με επιδιόρθωση αυτών. Κατά την έως τώρα κλασική χειρουργική αντικατάσταση της πάσχουσας καρδιακής βαλβίδας, αυτή αφαιρείται και στη θέση της εμφυτεύεται η προεπιλεγείσα προσθετική. Εντούτοις, η μέθοδος αυτή, παρά τον υψηλό της δείκτη απόδοσης, αξιοπιστίας και μακροχρόνιας επιβίωσης, αποκλείει κάποιον αριθμό ασθενών. Κατά τη νέα, λεγόμενη διαδερμική αντικατάσταση βαλβίδας (Εικόνα 6), η ειδική προσθετική βαλβίδα, που είναι αναδιπλούμενη, ενσωματώνεται σε εκπτυσσόμενο νάρθηκα (stent) και αφού προωθηθεί με ενδοαρτηριακό καθετήρα στην κατάλληλη θέση, απελευθερώνεται. Αντίστοιχα και με τον ίδιο τρόπο, καθοδηγείται διαγγειακά ένα σύστημα επιδιόρθωσης στην περίπτωση μη ανάγκης ολικής αντικατάστασης της βαλβίδας. Τα πλεονεκτήματα της διαδερμικής αντικατάστασης ή επιδιόρθωσης καρδιακής βαλβίδας είναι καταφανή. Πρόκειται για ελάχιστα επεμβατική μέθοδο, χωρίς τους κινδύνους που συνοδεύουν μια σοβαρή χειρουργική επέμβαση.

ε. Αναδιαμόρφωση αριστερής κοιλίας: Η αορτοστεφανιαία παράκαμψη βελτιώνει την κοιλιακή λειτουργία σε πολλούς ασθενείς αλλά σε μερικούς είναι απαραίτητη η άμεση επέμβαση στο κοιλιακό μυοκάρδιο για την αύξηση του κλάσματος εξώθησης και τη συμπτωματική ανακούφιση του ασθενούς. Υπάρχουν διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις, που στοχεύουν στην ελάττωση του κοιλιακού όγκου αποκλείοντας τις νεκρωμένες περιοχές του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του ελεύθερου τοιχώματος από την κοιλιακή κοιλότητα είτε με τη χρήση εμφύματος (patch) είτε με ράμματα.

Άλλη μορφή επέμβασης είναι η μερική αριστερή κοιλιοτομή, η οποία έχει εφαρμοστεί σε ασθενείς με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Συνίσταται στην αφαίρεση τμήματος του κοιλιακού τοιχώματος με σκοπό την ελάττωση του όγκου και την αποκατάσταση του σχήματος της αριστερής κοιλίας. Στους μισούς ασθενείς, που υποβάλλονται στην επέμβαση απομακρύνονται ένας ή δυο θηλοειδείς μύες για να επεκταθεί η διατομή, οι οποίοι στη συνέχεια επαναρτώνται διαμέσου της κοιλιοτομής. Η επέμβαση συνήθως συνδυάζεται με επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας [23].

στ. Μεταμόσχευση καρδιάς: Αποτελεί τη μοναδική θεραπεία στους ασθενείς αυτούς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, γιατί επιμηκύνει το χρόνο ζωής και προσφέρει βελτίωση στην ποιότητα ζωής. Πάνω από τους μισούς μεταμοσχευμένους ασθενείς επιστρέφουν στην εργασία τους και συνεχίζουν να εργάζονται ακόμα και πέντε χρόνια μετά την μεταμόσχευση. Εντούτοις, οι μεταμοσχεύσεις διεθνώς δεν υπερβαίνουν τις 5.500, όταν μόνο στις ΗΠΑ ο αριθμός των ασθενών με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια ανέρχεται στους 300.000. Αντίστοιχα στην Ελλάδα ο αριθμός των ασθενών με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, στους οποίους η συμβατική αγωγή έχει καταστεί αναποτελεσματική, ανέρχεται σε 10.000-20.000 και ως εκ τούτου η ανάγκη αντιμετώπισης του ολοένα αυξανόμενου αυτού πληθυσμού, πέραν της μεταμόσχευσης, είναι πλέον επιτακτική [21].

2. ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΤΟ ΣΥΜΠΛΟΚΟ ΣΑΚΟΥΜΠΙΤΡΙΛΗΣ/ΒΑΛΣΑΡΤΑΝΗΣ

Νεότερες εξελίξεις της φαρμακευτικής θεραπείας για ΚΑ με ελαττωμένο κλάσμα αποτελεί η αγωγή με το σύμπλοκο σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης. Είναι ένας νέος πρωτοποριακός αναστολέας του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης και της νεπριλυσίνης (ARNi). Αποτελείται από τον αναστολέα νεπριλυσίνης **σακουμπιτρίλη** και τον αναστολέα του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης **βαλσαρτάνη** στις ανιοντικές τους μορφές. Το θεωρητικό υπόβαθρο για τη χρήση του εν λόγω παράγοντα (και γενικότερα των ARNis) είναι πως η αναστολή της αγγειοτενσίνης II στο τελικό επίπεδο του υποδοχέα της συνεπάγεται μικρότερη έκθεση του οργανισμού στη βραδυκινίνη, ελατώνοντας έτσι τον κίνδυνο σοβαρού αγγειοσιδήματος. Μετά από την per os λήψη του, διασπάται σε σακουμπιτρίλη (ένα προφάρμακο του αναστολέα της νεπριλυσίνης, AHU-377, το οποίο ενζυμικά διασπάται στη δραστική του μορφή) και σε βαλσαρτάνη [12].

Το σύμπλοκο σακουμπιτρίλης /βαλσαρτάνης αναστέλλει μόνο ένα από τα υπεύθυνα ένζυμα για τη διάσπαση της βραδυκινίνης, αποφεύγοντας έτσι την αλληλεπίδραση με το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης ή την αμινοπεπτιδάση-P [24,25]. Οι χρόνοι ημίσειας ζωής του συμπλόκου είναι παρόμοιοι στις 12 και 14 ώρες αντίστοιχα, επιτρέποντας τη χορήγηση δις ημερησίως. Σημαντική πληροφορία είναι ότι η δοσοπροσαρμοσμένη βιοδιαθεσιμότητα του τμήματος της βαλσαρτάνης που περιέχεται στο σύμπλοκο είναι 40-60% υψηλότερη από αυτή που θα αποδεσμευόταν από την ισομοριακή ποσότητα βαλσαρτάνης, εάν αυτή χορηγούνταν ως μεμονωμένο φάρμακο. Η αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα της βαλσαρτάνης στο σύμπλοκο φάρμακο, οφείλεται στην παρουσία της ανιοντικής της μορφής, ενώ κανονικά βρίσκεται υπό τη μορφή ελεύθερου οξέος.

2.1. ΠΟΙΑ Η ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Οι δυο δραστικές ουσίες του συμπλόκο σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη, δρουν με διαφορετικούς τρόπους. Η σακουμπιτρίλη αναστέλλει τη διάσπαση των νατριουρητικών πεπτιδίων που παράγονται στον οργανισμό, τα οποία προκαλούν το πέρασμα του νατρίου και του νερού στα ούρα μειώνοντας την καταπόνηση της καρδιάς. Επίσης τα νατριουρητικά πεπτίδια μειώνουν την αρτηριακή πίεση προστατεύοντας την καρδιά από ανάπτυξη ίνωσης

που εμφανίζεται στην ΚΑ. Η βαλσαρτάνη είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, δηλαδή αναστέλλει τη δράση μιας ορμόνης στον οργανισμό που ονομάζεται αγγειοτενσίνη II. Οι επιδράσεις της αγγειοτενσίνης II είναι επιβλαβείς σε ασθενείς με ΚΑ. Έτσι λοιπόν αναστέλλοντας τους υποδοχείς στους οποίους προσκολλάται συνήθως η αγγειοτενσίνη II, η βαλσαρτάνη σταμάτα τις επιβλαβείς επιδράσεις της ορμόνης στην καρδιά επιτρέποντας έτσι τη διεύρυνση των αιμοφόρων αγγείων, ελαττώνοντας την αρτηριακή πίεση. Η βαλσαρτάνη αναστέλλει τις επιβλαβείς μακροπρόθεσμες καρδιαγγειακές και νεφρικές επιδράσεις της αγγειοτενσίνης II, μέσω του εκλεκτικού αποκλεισμού του υποδοχέα AT-1. Επίσης αναστέλλει και την εξαρτώμενη από την αγγειοτενσίνη II απελευθέρωση της αλδοστερόνης. Με αυτό τον τρόπο αποτρέπει την παρατεταμένη ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, οδηγεί σε αγγειοδιαστολή, περιορίζει την κατακράτηση νατρίου και υγρών από τους νεφρούς και ελαττώνει την μακροπρόθεσμη δυσπροσαρμοστική καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση (δηλαδή την παθολογική μεταβολή των διαστάσεων και του πάχους των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας).

2.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Τα κριτήρια που θα πρέπει να πληρεί κάθε ασθενής για τη χρήση της συνδυαστικής θεραπείας σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης είναι:

- Ενήλικες ασθενείς με ΚΑ με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης
- Αρτηριακή Πίεση (ΑΠ) >100mmHg
- Ήπια ή μετρία νεφρική δυσλειτουργία
- Ήπια ή μετρία ηπατική δυσλειτουργία
- Επίπεδα καλίου στον ορό αίματος <5,4mmol/l
- Να μην λαμβάνεται μαζί με φάρμακα που είναι γνωστά ως αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ)
- Να μη λαμβάνεται από ασθενείς που έπασχαν από αγγειοίδημα
- Να μη λαμβάνεται από έγκυες γυναίκες.

Τα κριτήρια αποκλεισμού κάθε ασθενή με ΚΑ με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης για τη χρήση της συνδυαστικής θεραπείας σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης είναι:

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα

- Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς ΜΕΑ
- Γνωστό ιστορικό αγγειοιδήματος που σχετίζεται με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ ή θεραπεία ARB
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθητικό αγγειοίδημα
- Ταυτόχρονη χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη
- Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία
- Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- Συμπτωματική υπόταση <95mmHg
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης
- Υπερκαλιαιμία στον ορό αίματος >5,4mmol/l .

- ✓ λειτουργική κλάση NYHA II-IV¹
- ✓ μειωμένο κλάσμα εξώθησης (LVEF≤40%)¹
- ✓ συστολική αρτηριακή πίεση ≥100mmHg¹
- ✓ κάλιο ορού ≤5,4mmol/L¹
- ✓ eGFR* ≥30/min/1,73m² ¹

Ενδείξεις χορήγησης Σακουμπιτρίλης/Βαλσαρτάνης για τη θεραπεία της Συμπτωματικής Χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας

- Η εμπειρία με σακουμπιτρίλη/ βαλσαρτάνη είναι πολύ περιορισμένη στις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με **σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία** (eGFR <30 ml/min/1,73 m²). Η σακουμπιτρίλη/ βαλσαρτάνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και συνιστάται η αρχική δόση των 24 mg/26 mg δύο φορές την ημέρα.
- Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς στο **τελικό στάδιο νεφρικής νόσου** και η χρήση της σακουμπιτρίλης/ βαλσαρτάνης δεν συνιστάται.

2.3 ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ

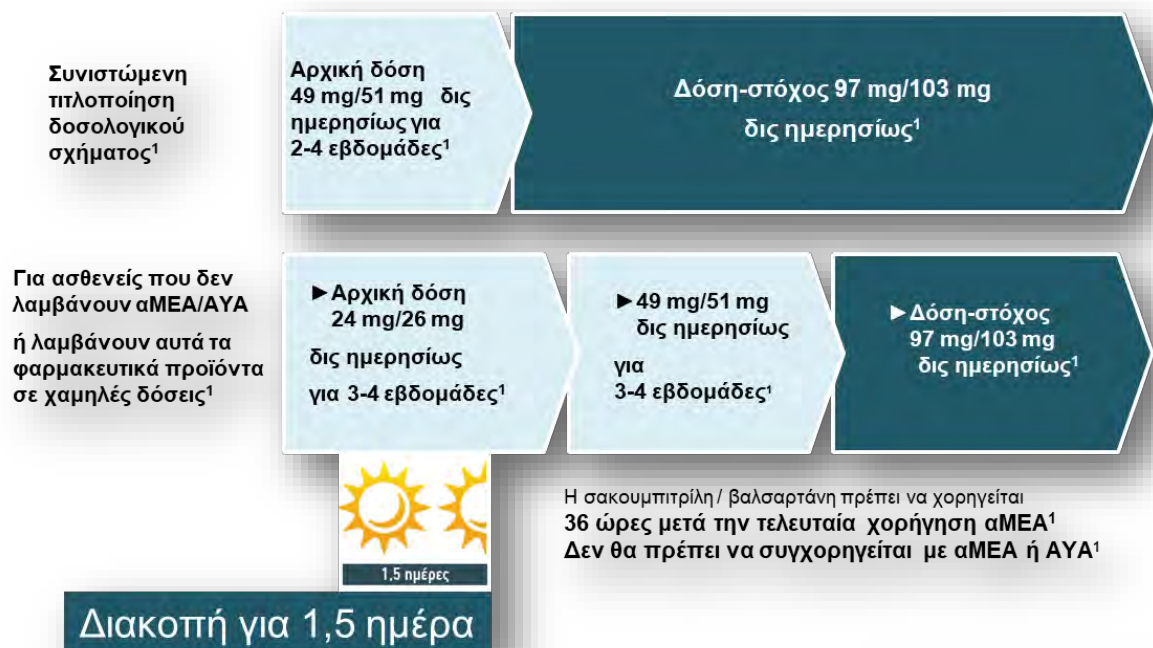
Οι εξετάσεις αίματος που παρουσιάζουν ενδιαφέρον είναι η ουρία και η κρεατινίνη, οι ηλεκτρολύτες, οι λειτουργικές δοκιμασίες ήπατος και η αρίθμηση αιμοσφαιρίων του αίματος.

- **Ουρία και κρεατινίνη:** Ασθενείς με ΚΑ που υποβάλλονται σε φαρμακευτική αγωγή με διουρητικά μπορεί να παρουσιάζουν μια ελαφρά αύξηση της ουρίας του αίματος και φυσιολογική ή αυξημένη κρεατινίνη. Συνήθως η αύξηση της ουρίας είναι αναλογικά υψηλότερη από την αύξηση της κρεατινίνης.
- **Ηλεκτρολύτες:** Σε σοβαρή ΚΑ μπορεί να υπάρχει υπονατρίαζα αραιώσης και μετρίου βαθμού ουραιμία. Η συγκέντρωση καλίου μπορεί να είναι μειωμένη όταν ακολουθείται αγωγή με θειαζίδες ή φουροσεμίδα.
- **Λειτουργικές δοκιμασίες ήπατος:** Σε μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια οι τρανσαμινάσες, η αλκαλική φωσφατάση, η άμεση και έμμεση χολερυθρίνη μπορεί επίσης να είναι αυξημένες. Σε ασθενείς με από μακρού χρονολογούμενη σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή κίρρωση μπορεί να παρατηρηθεί μείωση παραγωγής αλβουμινών, λόγω ηπατικής ανεπάρκειας.
- **Η αρίθμηση αιμοσφαιρίων του αίματος:** Η αναιμία μπορεί να προκαλέσει κοιλιακή δυσλειτουργία ή να επιδεινώσει μια ήδη μειωμένη κοιλιακή λειτουργία.

Η ΚΑ μπορεί να προκαλέσει αναιμία από αραιώση ενώ αντίθετα η υπερβολική διούρηση μπορεί να οδηγήσει σε αιμοσυγκέντρωση. Το ΗΚΓ μπορεί να δείξει αρρυθμίες (πχ κολπική μαρμαρυγή, εκτακτοσυστολές, ριπές κοιλιακής ταχυκαρδίας). Διαταραχές ενδοκοιλιακής αγωγής με αυξημένη διάρκεια του QRS, χαμηλά ή υψηλά δυναμικά, διαταραχές αναπόλωσης, διάταση του αριστερού κόλπου, ή ευρήματα οφειλόμενα στην υποκείμενη αιτία (πχ παθολογικά Q προηγηθέντος εμφράγματος). Σε γενικές γραμμές, όμως, οι εξετάσεις που γίνονται όταν υπάρχουν ενδείξεις ανακαλύπτουν μέχρι και το 95% των προβληματικών περιπτώσεων, δηλαδή διαγιγνώσκουν σχεδόν το σύνολο των παθήσεων, και έτσι μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο παρενεργειών.

- Συμπτώματα NYHA II (ή III)
- ΣΑΠ $\geq 100\text{mmHg}$
- eGFR $>30\text{ ml/min}$
 - θα χρειαστεί παρακολούθηση Ure/Cre/Na/K
 - δείτε δόσεις διουρητικών – μπορεί να χρειάζονται μείωση
- Κ ορού $< 5.4\text{ mmol/l}$
 - δείτε δόσεις MRA, συμπληρώματα Κ
- Χωρίς Ηx αγγειο-οιδήματος ή υπερευαισθησίας
- Ήδη σταθερές δόσεις
 - αΜΕΑ ή ARB (που θα διακοπούν όμως)
 - οι αΜΕΑ θα διακοπούν 36 ώρες πριν την 1^η δόση
 - β-αποκλειστών και MRA εάν δεν υπάρχει αντένδειξη
- Προαιρετικά BNP/NT-proBNP $\geq 150/600\text{ pg/mL}$ (ή $\geq 100/400$ εάν νοσηλεία <4 εβδομάδες) – **κύρια για να μην αποκλειστούν oligοσυμπτωματικοί ασθενείς**

Ιδανικός ασθενής με ΚΑ για χορήγηση συνδυαστικής θεραπείας



1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος

Τιτλοποίηση δοσολογικού σχήματος προς τη δόση στόχο ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς

2.4 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΠΡΟΣ ΑΣΚΗΣΗ

Μόλις τεθεί η διάγνωση της ΚΑ με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης θα πρέπει να αρχίσει η αγωγή με το σύμπλοκο σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης. Βασικό μας μέλημα είναι να βρούμε την αιτία, μήπως μπορεί να αρθεί. Και χωρίς άρση της αιτίας με τη σωστή θεραπεία που στην περίπτωση μας είναι το σύμπλοκο σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης, η κατάσταση της υγείας των ασθενών βελτιώνεται σημαντικά και αισθάνονται σαφώς καλύτερα. Η θεραπεία με το σύμπλοκο σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης θα μειώσει το αίσθημα αδυναμίας, τη δύσπνοια και το οίδημα, θα βελτιώσει την ικανότητα προς άσκηση αλλά και θα επιβραδύνει την εξέλιξη της πάθησης και θα αυξήσει την επιβίωση. Η γνώση και η σωστή αντιμετώπιση θα βοηθήσει σημαντικά στη βελτίωση της ζωής των ασθενών αυτών όσο και στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης τους.

3. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ.

Η άσκηση υπό μορφή αερόβιας εφαρμογής βοηθά τους ασθενείς με χρόνια ΚΑ. Σημαντικό να τονισθεί ότι η άσκηση διαφοροποιεί τον έλεγχο του αυτόνομου νευρικού συστήματος με μία τάση αύξησης του παρασυμπαθητικού τόνου, με θετική πρόγνωση. Καταφέρνει επίσης να προλαμβάνει τις επικίνδυνες αρρυθμίες σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και περιορίζει τη συμπαθητική υπερδραστηριότητα της αριστερής κοιλίας ασθενών με χαμηλό κλάσμα εξώθησης, ενώ συγχρόνως βελτιώνει τον καρδιακό ρυθμό [13,14,15,16].

Αν η αερόβια άσκηση συνδυασθεί με αντίσταση, βελτιώνει ακόμη περισσότερο τις καρδιαγγειακές παραμέτρους. Η αντίσταση μπορεί να περιλαμβάνει δυναμικές ή στατικές μυϊκές συσπάσεις. Τα είδη ασκήσεων αντίστασης που μπορούν να εφαρμοστούν είναι η ισοτονική, η υποκινητική και η ισομετρική άσκηση [25,26,27,28]. Οι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζονται ιδιαίτερα από τις συνδυασμένες ασκήσεις είναι η αντοχή και η δύναμη [29]. Πρόσφατα αποδείχτηκε ότι η μυϊκή δύναμη είναι καλύτερος παράγοντας πρόγνωσης ακόμη και από την πρόσληψη οξυγόνου και διαφοροποιείται μέσω της άσκησης αλλάζοντας τον φαινότυπο των σκελετικών μυών, τη μυϊκή μάζα, τη μορφολογία των μυϊκών ινών, την ιστολογική χημική σύστασή τους και την αιματική ροή [28,29,30].

Η κύρια μορφή που συναντάται στα προγράμματα άσκησης αντίστασης είναι η ισοτονική. Αντίθετα η παρουσία της ισομετρικής άσκησης στα πλαίσια της αξιολόγησης και της θεραπευτικής παρέμβασης στους ασθενείς αυτούς είναι ελλιπής και το γεγονός αυτό ίσως οφείλεται στην πιθανότητα εμφάνισης του φαινομένου valsava κατά την εφαρμογή της. Σήμερα δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως το αν και κατά πόσο η ισομετρική άσκηση θα μπορούσε να εφαρμοστεί με τις κατάλληλες προφυλάξεις για την αξιολόγηση και αποκατάσταση ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Είναι λοιπόν σημαντικό να παρουσιαστούν τα στοιχεία που υπάρχουν μέχρι σήμερα για την ισομετρική άσκηση αφενός σε σχέση με τα άλλα είδη άσκησης αντίστασης σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ και αφετέρου να εξετασθεί η σημασία της εφαρμογής αυτού.

3.1 Ο ρόλος της άσκησης στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Είναι κοινώς αποδεκτό ότι οι ασθενείς με ΚΑ θα πρέπει να ωφελούνται από ένα κατάλληλο πρόγραμμα καρδιαγγειακής αποκατάστασης. Όντως, υπάρχει μικρή συσχέτιση μεταξύ της προσβολής της καρδιακής λειτουργίας και των λειτουργικών δυνατοτήτων του ασθενή. Η δυσαναλογία αυτή εξηγείται από τις δυσμενείς συνέπειες της ΚΑ σε περιφερικό επίπεδο. Η αποκατάσταση μέσω της άσκησης πρέπει να πετύχει την ανάκτηση των φυσικών ικανοτήτων, ώστε ο ασθενής να μπορεί να εκτελεί τις καθημερινές δραστηριότητες αλλά και να βελτιώσει την άσχημη ψυχολογία του. Πολλοί ασθενείς με ΚΑ πιστεύουν πως με την συμμετοχή τους σε κάποια δραστηριότητα επιβαρύνεται η καρδιά τους με αποτέλεσμα να οδηγούνται στην καθιστική ζωή. Ένας τρόπος καταπολέμησης του άγχους και όλων των προβλημάτων που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς είναι η χρόνια άσκηση, η οποία έχει αντιαγχωτικές επιδράσεις [31].

Έπειτα από ένα σωστά καθοδηγούμενο πρόγραμμα αποκατάστασης, ο ασθενής θα είναι σε θέση να συνεχίσει την εκτέλεση κατάλληλα προσαρμοσμένων φυσικών δραστηριοτήτων κάτω από συστηματική παρακολούθηση.

Παθοφυσιολογικό υπόβαθρο: Γνωρίζουμε ότι η δύσπνοια αποτελεί το κυριότερο σύμπτωμα στην ΚΑ. Το παθοφυσιολογικό της υπόστρωμα είναι ένα περιοριστικό σύνδρομο μετρίου βαθμού, με διάμεσο οίδημα το οποίο μπορεί εξίσου να προκαλέσει απόφραξη των αεραγωγών μικρής διαμέτρου ή και βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Επιπροσθέτως, οι αναπνευστικοί μύες οι οποίοι φυσιολογικά απαρτίζονται από ίνες βραδείας συστολής αερόβιου μεταβολισμού, υφίστανται λόγω του χρόνιου περιορισμού της παροχής οξυγόνου, επαναπροσανατολισμό προς τον αναερόβιο μεταβολισμό, ο οποίος έχει χαμηλή ενεργειακή απόδοση και αποτελεί αιτία εύκολης κόπωσης λόγω μεταβολικής οξέωσης [32].

Η εύκολη κόπωση αποτελεί το πιο κοινό σύμπτωμα στην ΚΑ. Οφείλεται κυρίως σε δύο παράγοντες:

α. Μείωση της μυϊκής αιμάτωσης τόσο στην ηρεμία όσο και στην κόπωση λόγω περιφερικής αγγειοσυστολής, από δράση του συμπαθητικού. Το φαινόμενο αυτό εντείνεται κατά την κόπωση λόγω της ελάττωσης της αγγειοδιασταλτικής ικανότητας των αγγείων, της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο.

β. Ελάττωση των ενεργειακών αποθεμάτων σε ATP και φωσφοκρεατίνη με επαναπροσανατολισμό των μυϊκών ινών προς τον αναερόβιο μεταβολισμό. Ο συνδυασμός της δύσπνοιας και της εύκολης κόπωσης οδηγεί στον περιορισμό της κινητικότητας του ασθενή με αυτοτροφοδοτούμενη επιδείνωση και μυϊκή ατροφία.

Εάν λοιπόν ασθενείς με μικρού ή και μέτριου βαθμού ΚΑ μπορούν να ασκηθούν, εμφανίζουν σημαντική βελτίωση της γενικής λειτουργικής τους κατάστασης, καθώς και της συμπτωματολογίας τους. Αποτέλεσμα της βελτίωσης αυτής είναι η ευνοϊκή δράση της άσκησης στην περιφερική αιμάτωση και στο μεταβολισμό των σκελετικών μυών, ενώ δεν φαίνεται ότι υπάρχει άμεση ευνοϊκή επίδραση στην απόδοση της αριστερής κοιλίας [33].

Σύμφωνα με τις αρχές του κορυφαίου οργανισμού στο χώρο της άσκησης και της Αθλητιατρικής, της Αμερικάνικης Αθλητιατρικής Εταιρείας (A.C.S.M), σχεδιάστηκε ένα πρόγραμμα καρδιοαναπνευστικής άσκησης το οποίο περιλαμβάνει όλες τις απαραίτητες οδηγίες και συμβουλές για μια αποτελεσματική και ασφαλή γυμναστική. Βέβαια, οι στόχοι κάθε ατόμου που ξεκινά ένα πρόγραμμα γυμναστικής διαφέρουν, ανάλογα με την σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας και πολλούς άλλους παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη για την διαμόρφωση ενός εξειδικευμένου προγράμματος άσκησης. Σύμφωνα με αυτό το δεδομένο, μπορεί να διαφέρει και η ποιότητα της άσκησης που απαιτείται, διότι η βελτίωση κάποιων δεικτών υγείας ή η αντίστοιχη μείωση των πιθανοτήτων για κάποια ασθένεια επιτυγχάνεται με αρκετά ηπιότερο πρόγραμμα σε σχέση με αυτό που εφαρμόζεται σε άτομα που έχουν στόχο τη βελτίωση της φυσικής τους κατάστασης ή την απώλεια βάρους. Βασική όμως παράμετρος κάθε καλοσχεδιασμένου προγράμματος είναι να επιφέρει σταδιακά μια αλλαγή στην αντιμετώπιση της ατομικής υγείας και στον τρόπο ζωής του αθλουμένου.

Είδος Άσκησης: Η μεγαλύτερη βελτίωση στην καρδιοαναπνευστική αντοχή παρατηρείται όταν το πρόγραμμα περιλαμβάνει τη χρησιμοποίηση των μεγάλων μυϊκών ομάδων για μεγάλο χρονικό διάστημα και η κίνηση του ατόμου είναι ρυθμική και αερόβια.

Παραδείγματα αποτελούν πολλές αερόβιες δραστηριότητες, όπως το περπάτημα, η πεζοπορία, το τζόκινγκ, η κολύμβηση, η ποδηλασία (στατική και μη), η κωπηλασία, ο χορός, το stepping (σε μηχανήμα) [33].

Ένταση Άσκησης: Η ένταση και η διάρκεια της άσκηση καθορίζουν τη συνολική καύση θερμίδων. Έτσι, παρόμοιες βελτιώσεις στην αντοχή μπορούν να επιτευχθούν είτε με χαμηλής έντασης και μεγάλης διάρκειας προγράμματα είτε με υψηλής έντασης και μικρής διάρκειας. Βέβαια, με το δεύτερο είδος προγράμματος αυξάνονται οι πιθανότητες παρουσίας κάποιου ορθοπεδικού τραυματισμού. Η ένταση της άσκησης θα πρέπει να κυμαίνεται από το 60% έως το 90% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας (Μ.Κ.Σ.) του ατόμου, η οποία συνήθως υπολογίζεται ως εξής: $M.K.C. = 220 - \text{ηλικία αθλουμένου}$. Σε άτομα με κακή φυσική κατάσταση, υπάρχει βελτίωση με αρχικές εντάσεις 50-60% της Μ.Κ.Σ. Πριν την επιλογή της έντασης της άσκησης, πρέπει να ληφθούν κάποιοι παράγοντες υπόψη, όπως:

- α. το επίπεδο φυσικής κατάστασης
- β. η λήψη φαρμάκων που μπορεί να επηρεάσουν την καρδιακή συχνότητα
- γ. οι πιθανότητες παρουσίας καρδιοκυκλοφορικού επεισοδίου ή ορθοπεδικού τραυματισμού
- δ. ατομικές προτιμήσεις όσον αφορά το είδος της άσκησης
- ε. ο ατομικός στόχος. [34]

Διάρκεια Άσκησης: Η διάρκεια της άσκησης αλλά και η συχνότητα των προγραμμάτων άσκησης επηρεάζονται από τους χρονικούς περιορισμούς και τις προτεραιότητες της καθημερινής ζωής των ασθενών. Μελέτες έχουν υποδείξει ότι υπάρχουν καρδιοαναπνευστικές βελτιώσεις ακόμη και με 5-10 λεπτά προπόνησης υψηλής έντασης, εντούτοις η σχέση υψηλού ρίσκου και αντίστοιχου οφέλους δεν προτείνεται 17 για κάτι τέτοιο. Η διάρκεια της άσκησης πρέπει να κυμαίνεται από 20 λεπτά μέχρι 1 ώρας συνεχούς αερόβιας δραστηριότητας, κάτι το οποίο θα πρέπει να τροποποιηθεί για διαφορετικές κατηγορίες ατόμων. Το πρόγραμμα ατόμων με μέτρια φυσική κατάσταση θα πρέπει να είναι 20λεπτης διάρκειας, ενώ άτομα με πολύ κακή φυσική κατάσταση θα πρέπει να περιοριστούν στα 10 λεπτά (2-3 φορές την ημέρα). Η αύξηση της διάρκειας θα γίνει σταδιακά, καθώς διαπιστώνεται ότι ο ασθενής προσαρμόζεται χωρίς ιδιαίτερο κόπο στις απαιτήσεις του προγράμματος[15].

Συχνότητα Άσκησης: Η συχνότητα σχετίζεται με την ένταση και τη διάρκεια της προπόνησης. Η λειτουργική ικανότητα και το επίπεδο φυσικής κατάστασης είναι δύο στοιχεία που καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό και τον αριθμό των προπονήσεων. Η προτεινόμενη συχνότητα άσκησης είναι 3-5 φορές την εβδομάδα.

Ένα πλήρες πρόγραμμα γυμναστικής στοχεύει στη βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής, της μυϊκής δύναμης και της ευλυγισίας. Κριτήριο για την ανταπόκριση του καρδιοαναπνευστικού συστήματος στην προπόνηση είναι ο δείκτης μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου (VO_{2max}). Η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου είναι η μεγαλύτερη ποσότητα οξυγόνου που μπορεί να χρησιμοποιήσει ο ασκούμενος 22 κατά τη διάρκεια εκτέλεσης μιας αερόβιας άσκησης.

Ανάλογα με το συνδυασμό των 4 βασικών στοιχείων που θεμελιώνουν ένα πρόγραμμα (είδος, ένταση, διάρκεια, συχνότητα), η βελτίωση του δείκτη της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου και της καρδιοαναπνευστικής αντοχής μπορεί να είναι 5-30%. Τα άτομα που έχουν πολύ χαμηλό επίπεδο φυσικής κατάστασης ή είναι σε πρόγραμμα αποκατάστασης καρδιακού προβλήματος ή σημαντικής απώλειας βάρους, θα παρουσιάσουν τη μεγαλύτερη δυνατή βελτίωση[13].

4. Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης και εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης

Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως (ΚΑΔΚ) μπορεί να βοηθήσει στην αξιολόγηση της ικανότητας για άσκηση, στη διερεύνηση παραγόντων που μπορεί να την περιορίζουν, στην αξιολόγηση δύσπνοιας αγνώστου αιτιολογίας, στην πρόγνωση επερχόμενων κινδύνων λόγω χειρουργικής επέμβασης ή μεταμόσχευσης και στον έλεγχο ανταπόκρισης στη θεραπεία με την χρήση φαρμάκων, άσκησης ή οξυγονοθεραπείας. Παρά το γεγονός πως τα συνήθη αίτια της δύσπνοιας είναι καρδιολογικά ή αναπνευστικά, σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να είναι νευρολογικά, μεταβολικά, αιματολογικά, ενδοκρινολογικά ή ακόμα και ψυχολογικά. Η ΚΑΔΚ φαίνεται πως μπορεί να βοηθήσει στην διαφοροδιάγνωση ενώ ταυτόχρονα να παρέχει ολοκληρωμένη και αντικειμενική αξιολόγηση της καρδιαγγειακής, αναπνευστικής, μυϊκής-μεταβολικής λειτουργίας[44].

Κατά την διάρκεια μιας ΚΑΔΚ παρέχεται η δυνατότητα ταυτόχρονης διενέργειας εργοσπιρομετρίας, οξυμετρίας, ελέγχου αναπνευστικών μυών, σπιρομέτρησης, ηλεκτροκαρδιογραφήματος, αξιολόγησης καμπύλων ροής αλλά και μετρήσεις αερίων αίματος. Έτσι παρακολουθούνται μεταβλητές που σχετίζονται με την καρδιοαναπνευστική λειτουργία οι σημαντικότερες των οποίων είναι η πρόσληψη οξυγόνου VO_2 , η αποβολή διοξειδίου του άνθρακα VCO_2 , ο κατά λεπτό αερισμός VE και η καρδιακή συχνότητα. Τα

αποτελέσματα των μετρήσεων στην ουσία αποτελούν σύγκριση των δεδομένων των εξεταζομένων με προβλεπόμενες τιμές για την ηλικία, το φύλο, το βάρος και τα αποτελέσματα προηγούμενης μέτρησης [44].

$0,046 \times \text{Ύψος} - 0,021 \times \text{Ηλικία} - 0,62 \times \text{Φύλο} - 4,31$		L/min	Jones
$\text{Βάρος} [50,75 - 0,372 \times \text{Ηλικία}$	Άνδρες	ml/kg/min	Hansen
$(\text{Βάρος} + 43) \times [22,78 - 0,17 \times \text{Ηλικία}]$	Γυναίκες	ml/kg/min	Hansen
Βάρος: kg, Ύψος:cm, φύλο Άρρεν=0 και Θήλυ=1 [44]			

Τρεις καταστάσεις μπορεί να περιορίσουν την ικανότητα για άσκηση όπως αυτή εκφράζεται μέσα από τα αποτελέσματα της ΚΑΔΚ χωρίς να θεωρούνται ασθένειες. Αυτές είναι η παχυσαρκία, η αναιμία και η καρβοξυλαιμοσφαιριναιμία των καπνιστών. Ενώ οι πιο συχνές εφαρμογές της είναι στην διάγνωση και αξιολόγηση καρδιακής ανεπάρκειας.



Εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης, 6ΛΔΒ (6 MWDΤ). Αναφορικά με την δοκιμασία αυτή επιχειρείται η εκτίμηση των ολοκληρωμένων απαντήσεων όλων των συστημάτων που εμπλέκονται στην άσκηση, μεταξύ των οποίων το αναπνευστικό και καρδιαγγειακό σύστημα, η περιφερική κυκλοφορία, το αίμα, οι νευρομυϊκές μονάδες, και ο μεταβολισμός των μυών, ώστε μπορεί να αποτιμηθεί η ανοχή στην άσκηση, ως ολιστικό γεγονός[46,47].

Με τη 6ΛΔΒ μετρίεται η απόσταση που ένα άτομο μπορεί να περπατήσει επί οριζόντιας-επίπεδης-σκληρής επιφάνειας σε διάστημα 6 λεπτών, με το δικό του ρυθμό, τη ταχύτητα βάδισης που επιλέγει και τον αριθμό καθώς και την διάρκεια παροδικών παύσεων που χρειάζεται. Σχετικά με όλες τις δοκιμασίες ελεύθερης βαδίσσεως, στους ασθενείς παραγγέλλεται να βαδίσουν με το δικό τους ρυθμό, με σκοπό ώστε να καλύψουν όση μεγαλύτερη απόσταση μπορούν, κατά τη διάρκεια της οποίας ο εξεταζόμενος επιτρέπεται να διακόψει και να αναπαυθεί.

Ο πρωταρχικός στόχος σχετικά με την 6ΛΔΒ είναι η αξιολόγηση της αντοχής στην άσκηση ασθενών με χρόνια πνευμονοπάθεια ή καρδιοπάθεια και της αποδόσεως της θεραπευτικής αγωγής[48,49]. Ωστόσο η δοκιμασία επεκτάθηκε ώστε να συμπεριλαμβάνει και άλλες ομάδες πληθυσμού, για έλεγχο της αντοχής στην άσκηση ή της φυσικής καταστάσεως (fitness), ηλικιωμένων υγιών ή ασθενών με κυστική ίνωση, διάμεση ίνωση, πνευμονική υπέρταση, άτομα που υποβάλλονται σε εγχειρήσεις αρθροπλαστικής ισχίου, σκληρόδερμα ή ινομυαλγία[50].

Επιπλέον χρησιμοποιείται στα πλαίσια προεγχειρητικού ελέγχου, για επεμβάσεις θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας ή την αποτίμηση ενός προγράμματος αποκαταστάσεως. Η δοκιμασία 6λεπτης βαδίσσεως είναι ένας απλός, χαμηλού κόστους, χαμηλής τεχνολογίας, τρόπος εκτιμήσεως της δύσπνοιας, της λειτουργικής καταστάσεως του ασθενούς για την αποτίμηση της λειτουργικής ικανότητας στην άσκηση των ανηλίκων και των ενηλίκων.

Πρόσφατα, η 6ΛΔΒ αναγνωρίστηκε από την American Thoracic Society (ATS) η οποία αποφάνθηκε ότι "εάν ο ασθενής αισθανθεί προκάρδιο άλγος, μη αποδεκτή δύσπνοια, κράμπες στα άκρα ή εμφανίσει ωχρότητα, επιβάλλεται η διακοπή της δοκιμασίας"[49]. Εν τούτοις, η κλινική της αποδοτικότητα διακυμαίνεται ανάλογα με την κινητικότητα του ασθενούς, το βάρος, το ύψος, την ηλικία και το φύλο, τις συνοσηρότητες και τις ημερήσιες διακυμάνσεις. Προκειμένου να διευκολυνθεί η ερμηνεία της εκβάσεως των 6ΛΔΒ σε ασθενείς, έχουν εκπονηθεί μεγάλες σειρές, εθνικής εμβέλειας⁹, προκειμένου να προταθούν οι προβλεπόμενες τιμές, η απόκλιση εκ των οποίων μπορεί να αξιολογηθεί στη διάγνωση ή την απόδοση μιας θεραπευτικής παρεμβάσεως[54]. Η δοκιμασία 6λεπτης βαδίσσεως συσχετίζεται με την ηλικία ($r = -0.29$), το ύψος ($r = 0.393$), το βάρος ($r = 0.08$), το φύλο και τον BMI ($r = -0.17$) και η διανυόμενη απόσταση προβλέπεται από εξισώσεις προσεγγίσεως, όπως: $6MWD = 970.7 + (-5.5 \times \text{ηλικία}) + (56.3 \times \text{φύλλο})$, όπου γυναίκες = 0, άνδρες = 1. Η απόσταση που μπορεί να διανυθεί από υγιείς ενήλικες, κατά το διάστημα των 6 λεπτών, της διάρκειας της δοκιμασίας, κυμαίνεται μεταξύ 500- 600 m για τις γυναίκες και 600-700 m για τους άνδρες[40]. Με τη δοκιμασία αυτοεκτιμήσεως μπορεί να αποτιμηθεί το υπομέγιστο επίπεδο της λειτουργικής ικανότητας. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν επιτυγχάνουν μέγιστη ικανότητα 6ΛΔΒ, κατά τη διάρκεια της 6ΛΔΒ, αλλά, αντίθετα, επιλέγουν την δική τους ένταση ασκήσεως και τους επιτρέπεται να διακόπτουν και να ξεκουράζονται, κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας.

Εντούτοις, επειδή οι καθημερινές δραστηριότητες εκτελούνται σε υπομέγιστα επίπεδα ασκήσεως η βΛΔΒ μπορεί να αποδώσει, καλύτερα, το φυσιολογικό λειτουργικό επίπεδο κοπώσεως για τις καθημερινές φυσικές δραστηριότητες.

4.1 Εφαρμογή -Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κόπωσης

Τις τελευταίες δεκαετίες, η πρόοδος της τεχνολογίας και της πληροφορικής, έδωσε την δυνατότητα καταγραφής, σε πραγματικό χρόνο, πληθώρας δεδομένων. Σήμερα οι κυριότεροι τύποι μετρητών ροής που χρησιμοποιούνται, είναι ο πνευμοταχογράφος, το ανεμόμετρο, ροόμετρα διαφορικής πίεσης και μορφομετατροπέας με περιστρεφόμενη έλικα. Ενώ οι κυριότεροι αναλυτές μεταβολικών μετρήσεων που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς για την μέτρηση των συγκεντρώσεων του VO_2 και VCO_2 είναι ο ασκός του Douglas, ο θάλαμος ανάμιξης και η πιο πρόσφατη η ανάλυση αερίων breath by breath. Με την τεχνική αυτή οι αναλυτές αερίων βρίσκονται κοντά στο στόμα του εξεταζόμενου και οι συγκεντρώσεις του O_2 και του CO_2 μετρώνται περίπου 50 με 100 φορές το δευτερόλεπτο[44].

Σήμερα τα πιο γνωστά χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα ΚΑΔΚ περιλαμβάνουν άσκηση σε κυλιόμενο τάπητα ή εργομετρικό ποδήλατο. Τα αποτελέσματα με την χρήση εργομετρικού ποδήλατου είναι 10% χαμηλότερα από αυτά με την χρήση του τάπητα. Η δοκιμασία διακόπτεται μόνο μετά από την εμφάνιση συμπτωμάτων[47].

4.2 Παράμετροι ΚΑΔΚ

Η υψηλότερη τιμή πρόσληψης O_2 που επιτυγχάνεται και μετράται κατά την διάρκεια μιας ΚΑΔΚ με προοδευτικά αυξανόμενο έργο ονομάζεται VO_{2max} . Μετράται σε ml/kg/min και για την επίτευξη της απαιτείται άσκηση μεγάλων μυικών ομάδων διάρκειας 8-12 λεπτών. Καθορίζεται δε από την ικανότητα του οργανισμού να αυξήσει την καρδιακή συχνότητα τον όγκο παλμού και να κατευθύνει την ροή του αίματος προς τους ασκούμενους μύς, αφού $VO_{2max} = CO \times C(a-v) O_2$. Ενώ εξαρτάται από είδος της άσκησης, την ηλικία, το φύλο και το βάρος του εξεταζόμενου. Παρακάτω περιγράφονται μερικές από τις παραμέτρους που προσδιορίζονται κατά την ΚΑΔΚ[45,46,47].

Πίνακας 1. Παράμετροι της Καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης.

VO_{2max}	Περιγράφει την μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου που επιτυγχάνεται από συγκεκριμένο άτομο. Η VO_{2max} επιτυγχάνεται όταν η κατανάλωση O_2 φτάσει σε ένα σημείο όπου ός'ο και να αυξηθεί το έργο, δεν μπορεί να αυξηθεί επιπλέον η κατανάλωση του.
VO_{2peak}	Αποτελεί όρο συνώνυμο στην κλινική πρακτική με την VO_{2max} . Οι περισσότεροι εξεταζόμενοι σταματούν την δοκιμασία πριν να επιτύχουν την VO_{2max} λόγω δύσπνοιας ή κόπωσης των κάτω άκρων.
VCO_2	Αποτελεί χρήσιμη παράμετρο για τον υπολογισμό παραμέτρων όπως το αναπνευστικό πηλίκο, η αρτηριοφλεβική διαφορά O_2 και ο κυψελιδικός αερισμός. Εξαρτάται από παράγοντες όπως είναι η καρδιακή παροχή, η μεταφορική ικανότητα του αίματος και η ανταλλαγή του στους ιστούς.
AT Αναερόβιο κατώφλι	Αποτελεί το σημείο κατά την διάρκεια της άσκησης, όπου ο αερόβιος μεταβολισμός συμπληρώνεται και από αναερόβια αποθέματα. Υπολογίζεται με την μέθοδο του Vslope ή των διπλών κριτηρίων η οποία χρησιμοποιεί τα διαγράμματα των αναπνευστικών ισοδυνάμων του οξυγόνου του διοξειδίου του άνθρακα και των τελοεκπνευστικών πιέσεων.
$\Delta VO_2/\Delta WR$ Αεροβική ικανότητα	Εκφράζει την γραμμική σχέση μεταξύ της κατανάλωσης οξυγόνου και του έργου που επιτελείται κατά την διάρκεια της ΚΑΔΚ. Όσο χαμηλότερες τιμές παίρνει τόσο περισσότερο εμπλέκεται ο αναερόβιος μεταβολισμός
VO_2/HR Οξυγόνο Παλμού	Αναφέρεται στην ποσότητα του O_2 που εξάγεται σε κάθε καρδιακό παλμό. Μειωμένο οξυγόνο παλμού μπορεί να οφείλεται σε μειωμένο όγκο παλμό, σε αδυναμία σκελετικών μυών να απορροφήσουν O_2 , σε έλλειψη φυσικής κατάστασης, σε καρδιαγγειακή νόσο, ή σε αρχόμενο αναπνευστικό περιορισμό.
VE Κατά λεπτό Αερισμός	Αποτελεί μαζί με τον τύπο της αναπνοής, και την αναπνευστική εφεδρεία δείκτες εκτίμησης της αναπνευστικής επάρκειας.
VE/VCO_2 Αναπνευστικό ισοδύναμο διοξειδίου του άνθρακα	Αξιολογεί την καταλληλότητα του αερισμού. Εκφράζει την ποσότητα σε λίτρα του οξυγόνου που καταναλώθηκε προκειμένου να αποβληθεί το παραγόμενο διοξείδιο του άνθρακα.
VE/VO_2	Εκφράζει την ποσότητα σε λίτρα του αέρα που εισπνέονται για την πρόσληψη

Αναπνευστικό ισοδύναμο Οξυγόνου	κάθε λίτρου οξυγόνου.
<i>Breathing reserve</i> Αναπνευστική εφεδρεία	Εκφράζει τα διαθέσιμα αναπνευστικά αποθέματα κατά την άσκηση ή την ΚΑΔΚ. Υπολογίζεται τον τύπο $BR = MVV - VE$ στην μέγιστη άσκηση ή $BR = (MVV - VE \text{ στην μέγιστη άσκηση}) \times MVV$. Όπου MVV είναι ο μέγιστος εκούσιος αερισμός και VE ο κατά λεπτό αερισμός.
<i>BF</i> Αναπνευστική συχνότητα	Αυξάνεται 1-3 φορές, όμως σε αθλητές επιδόσεων μπορεί να αυξηθεί 6-7 φορές.
<i>Αρτηριακή Πίεση</i>	Αυξάνεται με την άσκηση. Αδυναμία αύξησης της υποδηλώνει σοβαρή κατάσταση και η άσκηση θα πρέπει να διακόπτεται.
<i>P_{ET}CO₂</i> <i>P_{ET}O₂</i>	Η πίεση του CO ₂ και του O ₂ αντίστοιχα στο τέλος μιας ήρεμης εκπνοής. Αποτελεί προγνωστικό δείκτη για αρκετές χρόνιες παθήσεις.
<i>VCO₂/VO₂</i> Πηλίκο ανταλλαγής αερίων (RER).	Ισοδυναμεί με το VCO ₂ L/min και εξαρτάται από τις πηγές ενέργειας που χρησιμοποιεί οργανισμός. $RER > 1$ σημαίνει CO ₂ που παράγεται από γαλακτικό οξύ ή υπεραερισμό.
<i>HR_{max}</i>	Η μέγιστη προβλεπόμενη καρδιακή συχνότητα (HR_{max}). Υπολογίζεται με τον τύπου $210 - (\etaλικία \times 0,65)$. Η επίτευξη της αποτελεί ένδειξη μέγιστης κόπωσης.
<i>HRR</i> Καρδιακές εφεδρείες	Αντιπροσωπεύει την διαφορά μεταξύ μέγιστου προβλεπόμενου καρδιακού παλμού και του καρδιακού παλμού που πέτυχε το εξεταζόμενος στο peak της άσκησης. [45,46,47,48]

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός :

Η διπλή αναστολή με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη απεδείχθη ασφαλής και αποτελεσματική στη διπλή τυφλή μελέτη PARADIGM-HF, καθώς ελάττωσε το σύνθετο καταληκτικό σημείο της καρδιαγγειακής θνητότητας ή επανανοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) κατά 20% σε σχέση με τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή με εναλαπρίλη, β-αναστολέα και ανταγωνιστή των αλατοκορτικοστεροειδών. Παρόλα αυτά, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της διπλής αναστολής στην καθημερινή πρακτική στον ελληνικό πληθυσμό δεν έχει μελετηθεί. Ομοίως, δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της συνδυαστικής θεραπείας 1) στην ικανότητα προς άσκηση, όπως αυτή ποσοτικοποιείται είτε με την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ) είτε με την εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (6MWDΤ) και 2) στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΚΑ, όπως αυτή ποσοτικοποιείται με το ερωτηματολόγιο Kansas (KCCQ). Σκοπός, επομένως, της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της διπλής αναστολής με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη, καθώς, επίσης, και η επίδρασή της στην ικανότητα προς άσκηση και στην ποιότητα ζωής περιπατητικών ασθενών με χρόνια ΚΑ λειτουργικής κλάσης NYHA II-III του Ιατρείου Καρδιακής Ανεπάρκεια του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

2. Μεθοδολογία Μελέτης:

Το πρόγραμμα πρώιμης πρόσβασης του συνδυασμού σακουμπιτρίλης / βαλσαρτάνης ήταν ένα επιδοτούμενο από την παραγωγό εταιρεία NOVARTIS πρόγραμμα δωρεάν χορήγησης του συνδυασμού, πριν την επίσημη κοστολόγηση του φαρμάκου από τον ΕΟΦ, στους ασθενείς με ΚΑ, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη PARADIGM-HF και επιθυμούσαν ενυπόγραφα να συμμετέχουν στο πρόγραμμα, μέσω τριτοβάθμιων αναγνωρισμένων δομών, όπως είναι τα Ιατρεία Καρδιακής Ανεπάρκειας. Από τις 25/01/2016 έως και τις 12/02/2017, που εισήχθη επίσημα ο συνδυασμός στην ηλεκτρονική συνταγογράφηση, 20 διαδοχικοί περιπατητικοί ασθενείς με χρόνια ΚΑ με ελαττωμένο κλάσμα εξωθήσεως (LVEF <35%), λειτουργικής κλάσης NYHA II-III (ηλικία =63.4±9.3 έτη, 40% σε λειτουργική κλάση NYHA II, 60% σε κλάση III, LVEF =22.3±5.5%, BMI =28,5±4,3) από τους 45 συνολικά ασθενείς του προγράμματος πρώιμης πρόσβασης συμπεριελήφθησαν στην συγκεκριμένη προοπτική μελέτη. Όλοι οι ασθενείς βρίσκονταν σε βέλτιστη φαρμακευτική

αγωγή με αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (80% υπό AME-A, το 60% στην αντίστοιχη μέγιστη δόση-στόχο; 20% υπό ARBs, το 70% στην αντίστοιχη μέγιστη δόση-στόχο), β-αναστολείς (100%, το 60% στην αντίστοιχη μέγιστη δόση-στόχο) και αναστολέων των αλατοκορτικοειδών (20% υπό σπιρονολακτόνη, το 50% σε μέγιστη δόση στόχο των 50mg; 40% υπό επλερενόνη, το 50% στη μέγιστη δόση στόχο των 50mg). Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε εργαστηριακό έλεγχο (αιματολογικό και βιοχημικό), πλήρες υπερηχοκαρδιογράφημα, δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών, καρδιοαναπνευστική δοκιμασία άσκησης και απάντησαν στο ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής KCCQ, τόσο κατά την είσοδό τους στο πρόγραμμα όσο και 6 μήνες αργότερα. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 17.0. Διενεργήθηκε t test για εξαρτημένα δείγματα για τον έλεγχο τυχόν στατιστικά σημαντικών διαφορών πριν και μετά την παρέμβαση, όπως και έλεγχοι σημαντικότητας για τις διαφορές που μπορεί να προέκυπταν λόγω φύλου. Στις μετρήσεις μετά την παρέμβαση χρησιμοποιήθηκε t test για ανεξάρτητα δείγματα.

Οι εξεταζόμενοι ενημερώθηκαν για τους στόχους, τους κίνδυνους και τη διαδικασία της μελέτης και έδωσαν γραπτή συγκατάθεση συμμετοχής. Η μελέτη είχε την έγκριση της επιτροπής δεοντολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Αρχικά λήφθηκε από τους ασθενείς λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, το οποίο περιελάμβανε πληροφορίες για πιθανή έκθεση σε επαγγελματικά νοσήματα, καπνιστική συνήθεια και φαρμακολογικό ιστορικό.

Κατόπιν λήφθηκε ο ιατρικός τους φάκελος και ελέγχθηκε από καρδιολόγο, εξειδικευμένο στην καρδιακή ανεπάρκεια για να αποφασιστεί εάν πληρούν τα κριτήρια λήψης του νέου φαρμάκου.

Επίσης για τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι απαραίτητη εκτός από την ύπαρξη συμπτωμάτων η αντικειμενική επιβεβαίωση καρδιακής δυσλειτουργίας, κατά προτίμηση με υπερηχοκαρδιογράφημα ή με πιο εξειδικευμένες και λιγότερο διαθέσιμες μεθόδους, όπως η μαγνητική τομογραφία καρδιάς και η ραδιοισοτοπική κοιλιογραφία έτσι ώστε να καθοριστεί με ακρίβεια το κλάσμα εξώθησης. Η συμβολή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και της ακτινογραφίας θώρακος στην διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι μικρή. Αντίθετα, ο προσδιορισμός αυξημένων επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων BNP (εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο) και pro-BNP στο πλάσμα των ασθενών είναι απαραίτητος για τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας,

καθώς φυσιολογικά επίπεδα σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για ΚΑ αποκλείουν τη διάγνωση[26].

Για τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας με αμιγή διαστολική δυσλειτουργία απαιτείται:

α) Παρουσία σημείων και συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας

β) Κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας > 45%

γ) Παρουσία ενός εκ των τριών τύπων παθολογικής πλήρωσης της αριστερής κοιλίας κατά τη διαστολή (παράταση χάλασης, ψευδοφυσιολογικός και περιοριστικός τύπος).

Οι συμμετέχοντες ασθενείς υποβλήθηκαν σε:

α) καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης CPET επί κυλιόμενου τάπητα με το πρωτόκολλο Naughton, 15 RAMP (έναρξη με 15 watts/αύξηση ramp κατά 15 watts /min). Κατά την διάρκεια του τεστ παρακολουθήθηκαν με ΗΚΓ 12 απαγωγών, παλμικό οξύμετρο. Καθώς επίσης και με μη επεμβατικό σφυγμομανόμετρο βραχίονα. Με την χρήση μάσκας και την μέθοδο αναπνοή προς αναπνοή, την CPET θα καταγράφονται μεταβλητές όπως VO₂, VCO₂ παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα, οξυγόνο παλμού pulse oxygen, RER, μεταβολικά ισοδύναμα (metabolic equivalents) κλάσματα εκπνεόμενου O₂ και CO₂, αερισμός ανά λεπτό και αναπνευστική εφεδρεία (VR). Κάθε 2 λεπτά θα χρησιμοποιείται η Modified Borg Scale παρακολούθησης της δύσπνοιας και της κόπωσης των κάτω άκρων [27].

β) 6MWDΤ. Η δοκιμασία 6λεπτης βάρδισης έγινε σε χώρο με άμεση πρόσβαση σε παροχή επείγουσας ιατρικής βοήθειας από προσωπικό με γνώσεις BLS (ο γιατρός δεν είναι απαραίτητος). Πριν τη δοκιμασία οι ασθενείς έλαβαν οδηγίες οι οποίες επιγραμματικά περιελάμβαναν τα ακόλουθα: **α)** να φορούν κατάλληλα άνετα ρούχα και παπούτσια **β)** ότι επιτρέπεται η χρήση των διαφόρων βοηθημάτων βάρδισης (μπαστούνι κλπ) **γ)** ότι πρέπει να έχουν λάβει την αγωγή τους κανονικά, **δ)** να έχουν πάρει ένα πολύ ελαφρύ πρωινό πριν **ε)** να μην έχουν κάνει έντονη άσκηση το τελευταίο δίωρο πριν τη δοκιμασία, **στ)** και να μην κάνουν προθέρμανση πριν τη δοκιμασία. Ο ασθενής θα καθίσει στην καρέκλα για 10 λεπτά, οπότε εξηγήθηκε αναλυτικά η διαδικασία και η νοσηλεύτρια έκανε ένα γύρο ως επίδειξη. Παράλληλα συμπληρωθήκαν τα κατάλληλα στοιχεία στο έντυπο[28].

γ) στη συνέχεια τους ζητήθηκε να συμπληρώσουν με πολύ ακρίβεια το ερωτηματολόγιο, για την ποιότητα ζωής (KCCQ), το οποίο αδειοδοτήθηκε από τον κύριο κάτοχο του και

παραχωρηθήκαν τα πνευματικά δικαιώματα για την ποσοτικοποίηση των ασθενών. Αύτη η διαδικασία έλαβε χώρα κατά την ημέρα έναρξης λήψης του φαρμάκου καθώς και έξι μήνες μετά για την εμφάνιση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου.

δ) ανά τρεις μήνες τακτική εξέταση των ασθενών και στους 6 μήνες επανέλεγχος με τις παραπάνω εξετάσεις ώστε να καταγραφούν όλα τα αποτελέσματα.

3. Συλλογή δεδομένων και όργανα μέτρησης:

1. Έλεγχος μυοκαρδίου:

Η υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση των ασθενών έγινε από τον ίδιο εξεταστή και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της EAE/ASE [54].

2. Δείκτης μάζας σώματος:

Για τον υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index), χρησιμοποιήθηκε ο τύπος:

$$\text{BMI} = [\text{βάρος (kg)} / \text{ύψος}^2 \text{ (m)}].$$

3. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης:

α. Σχεδιασμός καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης

Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης (ΚΑΔΚ) έγινε σε κυλιόμενο τάπητα με το πρωτόκολλο Naughton ,15 RAMP (έναρξη με 15 watts/αύξηση ramp κατά 15 watts /min). Η εξέταση έγινε σύμφωνα με την μέθοδο της συνεχούς σταδιακής αύξησης της αντίστασης (ramp) για τον προσδιορισμό της ισχύος (Watt), του αναερόβιου αναπνευστικού κατωφλίου (AT) και της μέγιστης αερόβιας ικανότητας ($\text{VO}_{2\text{peak}}$)[58].

β. Στάδια καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης

1^ο στάδιο: Στο 1^ο στάδιο ηρεμίας, διάρκειας 2 min έγινε καταγραφή των παραμέτρων ελέγχου σε απόλυτη ηρεμία.

2^ο στάδιο: Στο 2^ο στάδιο διάρκειας 3 min έγινε καταγραφή των παραμέτρων ελέγχου με τον

εξεταζόμενο

3^ο στάδιο: Στο 3^ο στάδιο με μέγιστη διάρκεια 12 min έγινε καταγραφή των παραμέτρων ελέγχου με σταδιακά αυξανόμενη αντίσταση.

4^ο στάδιο: Στο 4^ο στάδιο διάρκειας 5 min ο εξεταζόμενος συνέχιζε να περπατά στον κυλιόμενο τάπητα χωρίς αντίσταση ώστε να επανέλθει ο οργανισμός στην αρχική του κατάσταση.

4. Συλλογή δεδομένων καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης:

Παράμετροι αναπνευστικού ελέγχου

Η καταγραφή των παραμέτρων ελέγχου έγινε με τη μέθοδο breath-by-breath (Master Screen CPX, VIASYS Health Care, Γερμανία) με την χρήση μάσκας προσώπου ανοικτού τύπου. Η οποία είχε τοποθετημένη στη βάση της βαλβίδα με αισθητήρα (Triple V). Οι παράμετροι που καταγράφηκαν ήταν οι ακόλουθοι: κατανάλωση οξυγόνου ($\dot{V}O_2$ ml/min), προσδιορισμός παραγωγής διοξειδίου του άνθρακα ($\dot{V}CO_2$ ml/min), κατά λεπτό αερισμός (V_E L/min), τελοεκπνευστική πίεση διοξειδίου του άνθρακα ($P_{ET}CO_2$ mmHg), τελοεκπνευστική πίεση οξυγόνου ($P_{ET}O_2$ mmHg), αναπνευστική συχνότητα (f_B), αναπνεόμενος όγκος αέρα (V_T L)[60].

Αρτηριακή πίεση

Η αρτηριακή πίεση (συστολική και διαστολική) καταγράφονταν κάθε 2 min με την χρήση αναλογικού πιεσόμετρου με ενσωματωμένο ακουστικό (MAC, Ιαπωνία), περιστρεφόμενη βαλβίδα (D-Ring) και κλίμακα μέτρησης 0-300mmHg, με ακρίβεια ± 3 mmHg.

Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Ο ηλεκτροκαρδιογραφικός (ΗΚΓ) έλεγχος έγινε με καταγραφή 12 απαγωγών. Η καταγραφή γινόταν καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας, και στα 4 στάδια ενώ οι τιμές που καταγράφονταν αποθηκεύονταν αυτόματα κάθε 30s.

Κορεσμός αρτηριακού οξυγόνου

Ο έλεγχος του κορεσμού του αρτηριακού οξυγόνου (O_2) έγινε με την χρήση παλμικής οξυμετρίας (SpO_2). Η καταγραφή ήταν συνεχής και στα 4 στάδια (Master Screen CPX, VIASYS

Health Care, Γερμανία).

Κλίμακα δύσπνοιας και κόπωσης κάτω άκρων

Για τον προσδιορισμό της δύσπνοιας και κόπωσης κάτω άκρων χρησιμοποιήθηκαν οι βαθμονομημένες κλίμακες Borg και καταγράφηκαν οι τιμές βάσει της εκτίμησης του δοκιμαζόμενου[61].

Κριτήρια ολοκλήρωσης δοκιμασίας

Η δοκιμασία θεωρήθηκε ότι ολοκληρώθηκε όταν εμφανιζόταν κατά την εξέταση μια από τις παρακάτω περιπτώσεις:

α) Το πηλίκo ανταλλαγής αερίων (RER) ήταν ≥ 1.10 ,

β) Η καρδιακή συχνότητα ήταν $\geq 80\%$ της μέγιστης προβλεπόμενης τιμής (220 beats^{-1} - ηλικία)

γ) Εμφανιζόταν επιπέδωση της VO_2 ενώ συνεχίζονταν η αύξηση των watts, σύμφωνα με την οδηγίες της ATS.[54]

Περιβαλλοντολογικές συνθήκες

Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης έγινε από τον ίδιο εξεταστή. Οι περιβαλλοντολογικές συνθήκες κατά την δοκιμασία ήταν σε θερμοκρασία δωματίου 24 ± 0.5 °C, με υγρασία 37 ± 1 %, με βαρομετρική πίεση 1002 ± 10 mmHg και σε υψόμετρο 90-m.

4.1 Στατιστική Ανάλυση

Χρησιμοποιήθηκε στατιστικό πακέτο SPSS χρησιμοποιώντας t.test για εξαρτημένα δείγματα και επίσης διενεργήθηκαν έλεγχοι σημαντικότητας διαφορών λόγω φύλου. Στις μετρήσεις μετά την παρέμβαση χρησιμοποιήθηκε t.test για ανεξάρτητα δείγματα.

5. Αποτελέσματα

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται τα δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά που αφορούν την ταυτότητα του δείγματος.

(Τα στοιχεία παρουσιάζονται ως μέσοι όροι \pm διακυμάνσεις)

Πίνακας 2. Δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά της ομάδας ασθενών με ΚΑ (N=20)			
Παράμετρος	Baseline	6-μηνο	P
Φύλλο αρρεν, N (%)	15/20 (75%)		
Ηλικία, (έτη)	63.35 \pm 9.36		
Ύψος, (cm)	171.8 \pm 10.57		
Δείκτης Μάζας Σώματος	28.54 \pm 4.3		
LVEF, (%)	22.1 \pm 5.7	24.4 \pm 6.2	NS
ΝΥΗΑ κλάση			
I	0 (0%)	5 (25%)	
II	5 (25%)	14 (70%)	
III	15 (75%)	1 (5%)	
Μέση ΝΥΗΑ κλάση	2.75	1.8	P <0.05
Ισχαιμική αιτιολογία, N (%)	12/20 (60%)		
β-αναστολέας, N (%)	20/20 (100%)	20/20 (100%)	
ACE-I, N (%)	20/20 (100%)	0 (0%)	
LCZ696, N (%)	0 (0%)	20/20 (100%)	
24/26 mg	0 (0%)	5/20 (25%)	
49/51 mg	0 (0%)	10/20 (50%)	
97/103	0 (0%)	5/20 (25%)	
MRA, N (%)	12/20 (60%)	14/20 (70%)	
Δόση Φουροσεμίδης, mg	200.5 \pm 60	110.5 \pm 30.5	P <0.05
6MWDΤ, (m)	217 \pm 45	284 \pm 57	P <0.05
peakVO ₂ , (ml/kg/min)	16.1 \pm 3.5	22.3 \pm 4.2	P <0.05
eGFR	50.1 \pm 10	58.9 \pm 10	NS

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των 6 μηνών η λειτουργική κλάση των ασθενών βελτιώθηκε σημαντικά ($NYHA_{baseline} = 2.75$ έναντι $NYHA_{6μήνου} = 1.8$, $P < 0.05$). Υπήρξε τάση βελτίωσης του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας ($LVEF_{baseline} = 22.1 \pm 5.7\%$ έναντι $LVEF_{6μήνου} = 24.4 \pm 6.2\%$) (Πίνακας 2).

Η αναγκαιότητα λήψης από στόματος διουρητικών της αγκύλης ελαττώθηκε σημαντικά (μέση δόση $_{baseline} = 200.5 \pm 60$ mg έναντι 110.5 ± 30.5 mg στο εξάμηνο, $P < 0.05$).

Η 6λεπτη δοκιμασία βάδισης αυξήθηκε σημαντικά ($6MWD_{baseline} = 217 \pm 45$ m έναντι $6MWD_{6μήνου} = 284 \pm 57$ m, $P < 0.05$), όπως και η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου στην καρδιοαναπνευστική δοκιμασία άσκησης ($_{peak}VO_{2\ baseline} = 16.1 \pm 3.5$ ml/kg/min έναντι $_{peak}VO_{2\ 6month} = 22.3 \pm 4.2$ ml/kg/min, $P < 0.05$).

Η ποιότητα ζωής των ασθενών βελτιώθηκε σημαντικά στους περισσότερους από τους 10 τομείς του ερωτηματολογίου KCCQ; στατιστικά σημαντικές διαφορές πρόέκυψαν:

- α) στο συνολικό συμπτωματικό score με $t(19) = 9.4072$ και $p < 0.001$,
- β) στην αντιλαμβανομένη ποιότητα ζωής με $t(19) = 5.3169$ και $p < 0.001$,
- γ) στον αντιλαμβανόμενο κοινωνικό περιορισμό με $t(19) = 4.02$ και $p < 0.001$,
- δ) στο συνολικό score με $t(19) = 6.7674$ και $p < 0.001$, και
- ε) στο κλινικό score με $t(19) = 8.2713$ και $p < 0.001$.

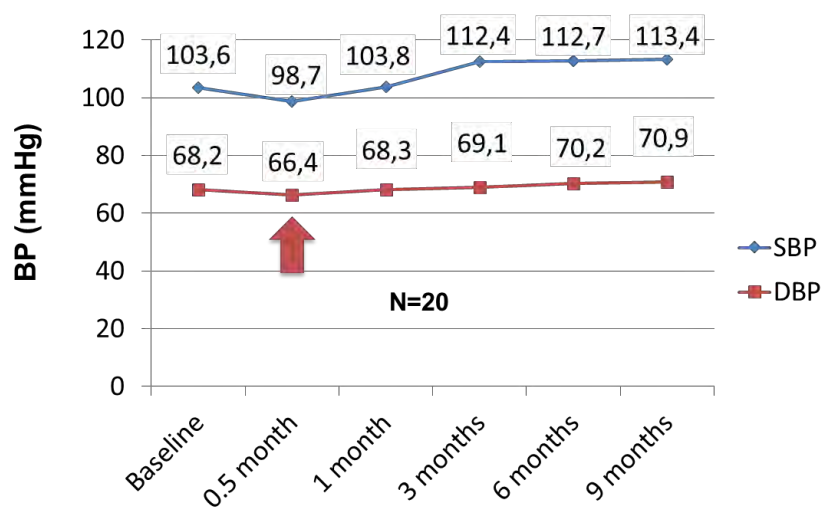
Πίνακας 3: T-test για εξαρτημένα δείγματα στις υποομάδες του KCCQ			
	t	df	Sig.(2-tailed)
Total Score	-9.407	19	P < 0.001
Life Quality	5.316	19	P < 0.001
Social Limitation	4.02	19	P < 0.001
Overall Summary	6.767	19	P < 0.001
Clinical summary	8.271	19	P < 0.001

Σε ότι αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου, κανένας ασθενής δεν διέκοψε το συνδυασμό λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας. Το ποσοστό της υπότασης, λόγω της οποίας υπήρξε αναγκαιότητας τιτλοποίησης του φαρμάκου προς τα κάτω, ήταν 5% (1 στους 20). Υπήρξε

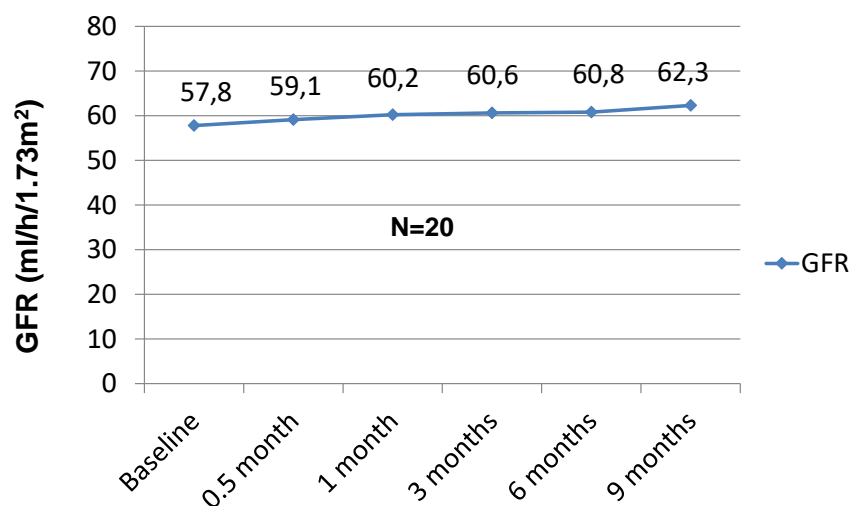
τάση βελτίωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης ($eGFR_{baseline} = 50.1 \pm 10$ έναντι $eGFR_{6μήνου} = 58.9 \pm 10 \text{ ml/Kg/1.72m}^2$). Δεν αναφέρθηκε περιστατικό σοβαρής υπερκαλιαιμίας κατά τη διάρκεια της 6μηνιαίας παρακολούθησης.

Από τον έλεγχο για την επίδραση του φύλου δεν παρατηρηθήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τις μεταβλητές που μετρήθηκαν.

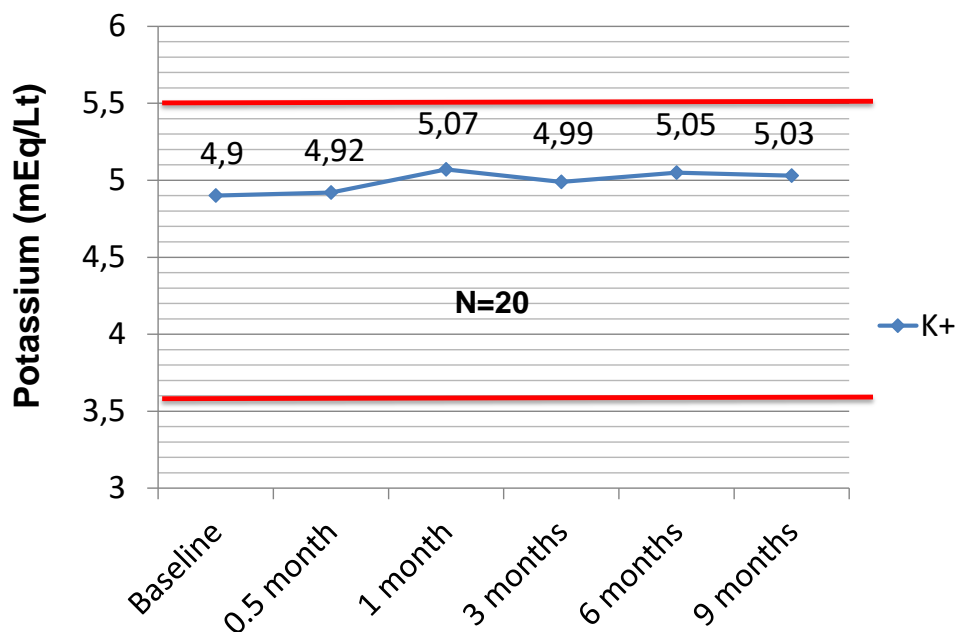
Στο κάτωθι σχήμα φαίνεται η επίδραση της θεραπείας στη Συστολική (SBP) και Διαστολική (DBP) αρτηριακή πίεση.



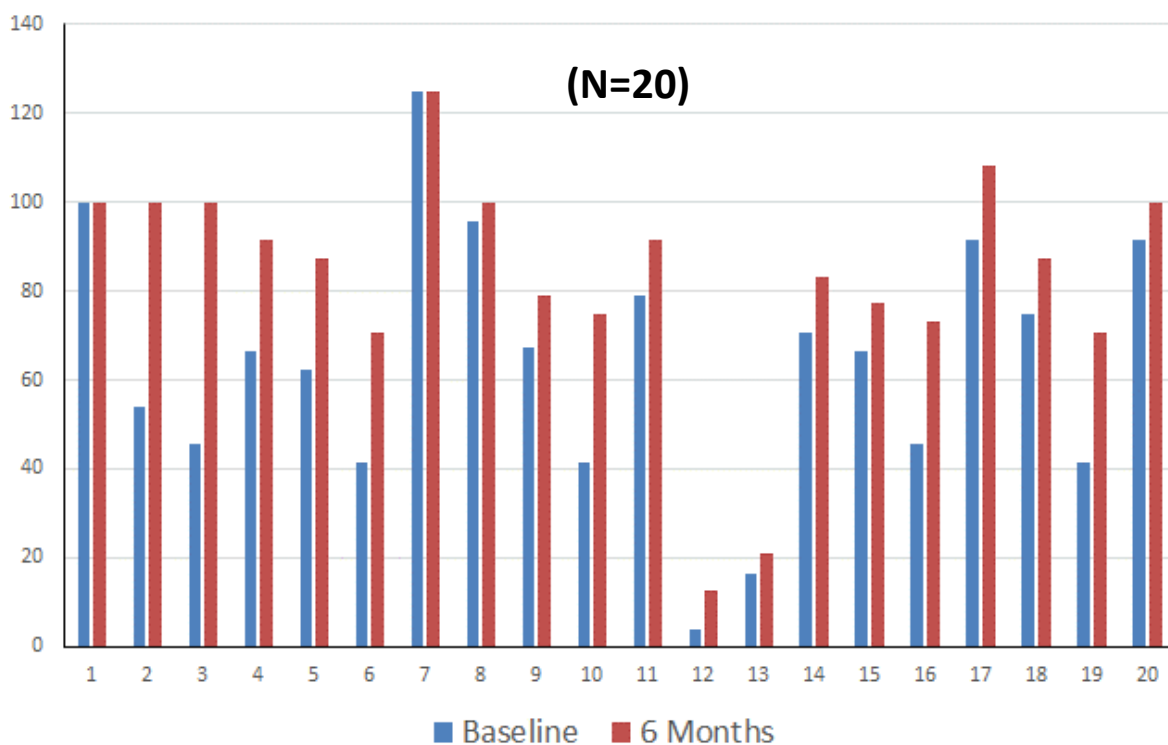
Στο κάτωθι σχήμα φαίνεται η επίδραση της θεραπείας στον υπολογιζόμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης:



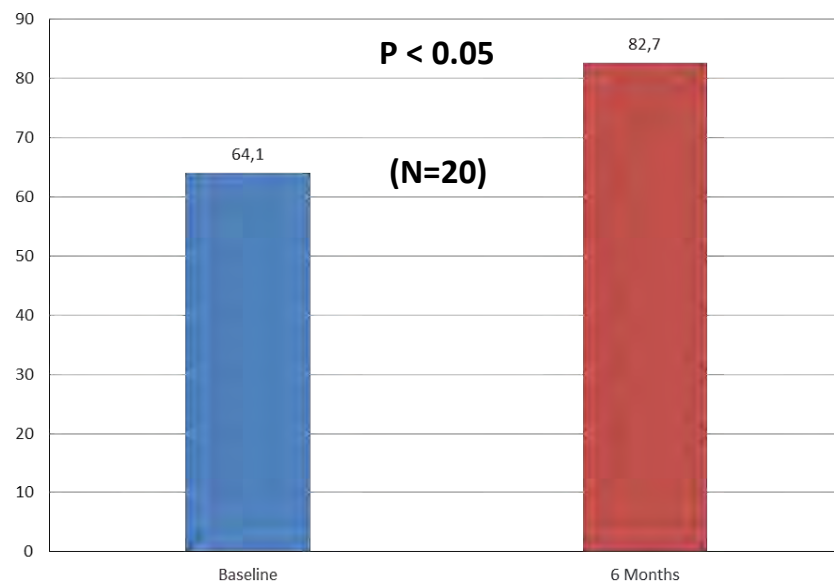
Στο κάτωθι σχήμα φαίνεται η επίδραση της θεραπείας στη συγκέντρωση του καλίου:



Στο κάτωθι σχήμα φαίνεται η επίδραση της θεραπείας στην αντιλαμβανόμενη ποιότητα ζωής:



Στο κάτωθι σχήμα φαίνεται η επίδραση της θεραπείας στο μέσο σκορ φυσικού περιορισμού άσκησης των ασθενών με ΚΑ:



5. Συμπεράσματα

Η συνδυαστική θεραπεία με σακουμπιτρίλη / βαλσαρτάνη είναι ασφαλής και αποτελεσματική και συνοδεύεται από βελτίωση τόσο της ικανότητας προς άσκηση όσο και της ποιότητας ζωής των ασθενών με χρόνια ΚΑ.

Βιβλιογραφία

1. Braunwald E. Heart failure. JACC. Heart failure. 2013;1:1-20
2. Pichurko, BM. Exercising your patient: which test(s) and when? Respir Care. 2012 Jan;57(1):100-10, discussion 110-3. doi:10.4187/respcare.01428
3. Albouaini, K.1 Egred, A.2 et al. cardiopulmonary exercise testing and its application. Post grad Med J 2007;83:675-682. Doi: 10.113
4. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46-e215.
5. Pozehl, BJ. Duncan, K et al. Study of adherence to exercise in heart failure: the HEART camp trial protocol. 2014 Nov 29;14:172. doi:10.1186/1471-2261-14-172.
6. Berry NC, Manyoo A 2 et al. Protocol for exercise hemodynamic assessment: performing an invasive cardiopulmonary exercise test in clinical practice. Pulm Circ. 2015 Dec; 5(4):610
7. Keteveian, SJ.1 et al. Variables Measured During Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure. J Am Coll Cardiology 2016 23 February. 67 (7) :780- 9. Doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.050.
8. Mancini DM 1 et al. Value of peak oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. Circulation 1991; 83 :778- 86.
9. Von Lueder, TG. Krum, H et al. New medical therapies for heart failure. 2015 Dec;12(12):730-40. Doi:10.1038/nrcardio.2015.137. Epub 2015 Sep 29.
10. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med Assoc J. 1985; 132: 919-923.

11. Dickstein K, Cohen Solar A, Filipatos G, et al; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Heart Failure. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29:2388-2442.
12. Voors, AA. Dorhout, B. The potential role of valsartan+AHU377(LCZ696) in the treatment of heart failure. 2013 Aug;22(8):1041-7. doi:10.1517/13543784. 2013.797963. Epub 2013 May 10.
13. Arena R, Sietsema E K. Cardiopulmonary Exercise Testing in the Clinical Evaluation of Patients with Heart and Lung Disease. *Circulation* 2011. Feb 15; 123 (6):668-80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.914788.
14. EUROASPIRE I and II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet*. 2001;357:995- 1001
15. Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία
16. Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
17. Agnieszka Biala, Eveliina Tauriainen et al: induces mitochondrial biogenesis and ameliorates Ang II-induced cardiac remodeling in transgenic rats harboring human renin and angiotensinogen genes Pages 196-205 | Received 09 Oct 2009, Accepted 24 Mar 2010, Published online: 29 Apr 2010
18. Τούτουζας Π., Στεφανάδης Χ., Μπουντούλας Χ., (2001). Καρδιακές παθήσεις. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα
19. Wise MF., (2007). Exercise based cardiac rehabilitation in chronic heart failure. *Australian Family Physician*. 12:1019-1024
20. Μουσουλή Μαρία, Θεοδωράκης Γιάννης, Κρητικός Αλέξανδρος «Ψυχολογικές Επιδράσεις της Άσκησης σε Ασθενείς με Καρδιοπάθειες», 2005
21. Καραμπίνος Η., (2010). Καρδιακή Ανεπάρκεια. Από το Α στο Ω. Εκδόσεις University Studio Press, Αθήνα

- 22.** Swedberg K., Cleland J., Dargie H., Drexler H., Follath F., Komajda M., Tavazzi L., Smiseth O., (2005). Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary. *European Heart Journal*. 26: 1115 - 1140
- 23.** Τρυποσκιάδης Φ., (2016). Καρδιολογία. 2^η έκδοση, Εκδόσεις Λαγός. Αθήνα
- 24.** Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, Maahs S, Ksander G, Rigel DF, Jeng AY, Lin TH, Zheng W, Dole WP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Icz696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (arni). *Journal of clinical pharmacology*. 2010;50:401-414
- 25.** Hegde LG, Yu C, Renner T, Thibodeaux H, Armstrong SR, Park T, Cheruvu M, Olsufka R, Sandvik ER, Lane CE, Budman J, Hill CM, Klein U, Hegde SS. Concomitant angiotensin at1 receptor antagonism and neprilysin inhibition produces omapatrilat-like antihypertensive effects without promoting tracheal plasma extravasation in the rat. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2011;57:495-504
- 26.** Jessup M, Abraham W, Casey D, et al; Task Force on Practical Guidelines. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53;1343-1382.
- 27.** Eriksson H, Caidhal K, Larsson B, et al. Cardiac and pulmonary causes of dyspnea—validation of a scoring test for clinical-epidemiological use: the study of men born in 1913. *Eur Heart J*. 1987;8:1007-1014.
- 28.** ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test *Am J Respir Crit Care Med* Vol 166. pp 111– 117, 2002
- 29.** Downing OJ, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(6): 561-9.
- 30.** McKelvie RS, Ko JK . The role of exercise training for patients with heart failure. *Eura Medicophys* 2005; 41(1): 35-47.
- 31.** Appleton B. The role of exercise training in patients with chronic heart failure. *Br J Nurs*

2004; 13(8): 452-6.

32. Wielenga RP. The role of exercise training in chronic heart failure. *Heart* 1997; 78(5): 431-6.

33. Mandic SL. Resistance versus aerobic exercise training in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2012; 9(1): 57-64.

34. Jakovljevic DG. The effect of aerobic versus resistance exercise training on peak cardiac power output and physical functional capacity in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2010; 145(3): 526-8.

35. Palevo GR. Resistance exercise training improves heart function and physical fitness in stable patients with heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2009; 29(5): 294-8.

36. Volaklis KA, Tokmakidis SP. Resistance exercise training in patients with heart failure. *Sports Med* 2005; 35(12): 1085- 103.

37. Selig SE. Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability, and forearm blood flow. *J Card Fail* 2004; 10(1): 21-30.

38. Smart NA, Steele MS. Systematic review of the effect of aerobic and resistance exercise training on systemic brain TO ΒΗΜΑ ΤΟΥ ΑΣΚΛΗΠΙΟΥ® Τόμος 12, Τεύχος 3 (Ιούλιος - Σεπτέμβριος 2013) Σελίδα | 275 ISSN: 2241-6005 Περιοδικό το ΒΗΜΑ του ΑΣΚΛΗΠΙΟΥ © 2013 www.vima-asklipiou.gr natriuretic peptide (BNP) and N-terminal BNP expression in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2010; 140(3): 260-5.

39. Savage PA. Effect of resistance training on physical disability in chronic heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43(8): 1379- 86.

40. Esposito FL. Isolated quadriceps training increases maximal exercise capacity in chronic heart failure: the role of skeletal muscle convective and diffusive oxygen transport. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(13): 1353-62.

41. Τζάνης Γ., Δημόπουλος Σ., Τασούλης Α., Νανάς Σ., «Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και

μυοπάθεια σκελετικού μυός. Ο ρόλος της άσκησης», 2009

42. Αστέριος Π. Δεληγιάννης «Ιατρική της Άθλησης, από τη θεωρία στην πράξη», 1997

43. Rainer Hambrecht, Stephan Gielen, Alex Linke, Eduard Fiehn, Jiangtao Yu, Claudia Walter, Nina Schoene, Gerhard Schuler «Effects of Exercise Training on Left Ventricular Function and Peripheral Resistance in Patients with Chronic Heart Failure» The Journal of the American Medical Association, 2000

44. Νανάς Σ. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως στην κλινική πράξη. Αθήνα 2004. Εκδόσεις. Ζεβελεκάκη Χ. κεφ. 4 (σελ 64-66).

45. Arena R, Sietsema E K. Cardiopulmonary Exercise Testing in the Clinical Evaluation of Patients with Heart and Lung Disease. Circulation 2011. Feb 15; 123 (6):668-80.doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.914788.

46. Wasserman K, Hansen J, Sue D. & Sietsema K, Sun XG, Whipp B. Exercise Testing and Interpretation. Philadelphia. PA 19103 USA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, A WOLTERS KLUWER business. 2012. Chap: 4 (σελ. 103).

47. Forman DE, Myers J, et al. cardiopulmonary exercise testing: relevant but underused. Postgrad Med. 2010 Nov; 122(6):68-86.doi; 103810/pgm.2010.11.2225.

48. Wells AU, et al. British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group. Interstitial Lung Disease Guideline: The British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and Irish Thoracic Society. Thorax. 2008; 63:v1-58

49. American Thoracic Society ATS statement: guidelines for six minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:111–117.

50. Brinker SK, Pandey A, Ayers CR, Barlow CE, DeFina LF, Willis BL, Radford NB, Farzaneh-Far R, de Lemos JA, Drazner MH, Berry JD. Association of cardiorespiratory fitness with left ventricular remodeling and diastolic function: the Cooper Center Longitudinal Study. JACC Heart Fail. 2014; 2:238-246.

- 51.** Lombardi C, Carubelli V, Lazzarini V, Vizzardi E, Bordonali T, Ciccarese C, Castrini AI, Dei Cas A, Nodari S, Metra M. Effects of oral administration of orodispersible levo-carnosine on quality of life and exercise performance in patients with chronic heart failure. *Nutrition*. 2014 May 10. [Epub ahead of print]
- 52.** Burr JF, Bredin SS, Faktor MD, Warburton DE .The 6-minute walk test as a predictor of objectively measured aerobic fitness in healthy working-aged adults. *Phys Sportsmed*. 2011; 39: 133-139.
- 53.** Hakestad KA, Nordsletten L, Torstveit MK, Risberg MA. Postmenopausal women with osteopenia and a healed wrist fracture have reduced physical function and quality of life compared to a matched, healthy control group with no fracture. *BMC Womens Health*. 2014; 14: 92.
- 54.** Latorre-Román P1, Santos-Campos M, Heredia-Jimenez J, Delgado-Fernández M, Soto-Hermoso V. Analysis of the performance of women with fibromyalgia in the six-minute walk test and its relation with health and quality of life. *J Sports Med Phys Fitness*. 2014; 54:511-517
- 55.** Schoindre Y, Meune, C, Dinh-Xuan A, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Lack of specificity of the 6-minute walk test as an outcome measure for patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2009 ; 36:1481-1485.
- 56.** ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–117.
- 57.** Μαθιουδάκης Α, Ευαγγελοπούλου Ε, Καραπιτέρης Γ, Χατζημαυρίδου- Γρηγοριάδου Β, Πέρρος Η, Μαθιουδάκης Γ. Ο συμπληρωματικός ρόλος της 6λεπτης δοκιμασίας βαδίσσεως (6MWT) στην αποτίμηση της λειτουργικής επάρκειας ασθενών με ΧΑΠ. Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος Θεσσαλονίκη 20-23 -11-2014
- 58.** Brown CD, Wise RA: Field tests of exercise in COPD: The six-minute walk test and the shuttle walk test. *COPD* 2004; 4:217-223.

- 59.** Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Lavatelli A, Giordano A. Assessment of oxygen uptake during the 6-minute walking test in patients with heart failure: preliminary experience with a portable device. *Am Heart J.* 1997; 134:203-206.
- 60.** Guyatt GH, Thompson PJ, Berman LB, Sullivan MJ, Townsend M, Jones NL, Pugsley SO. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? *J Chronic Dis.* 1985; 38:517-524.
- 61.** Cote CG, Casanova C, Marín JM, Lopez MV, Pinto-Plata V, De Oca MM, Dordelly LJ, Nekach H, Celli BR: Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. *Eur Respir J* 2008;31:571-578.
- 62.** Μαθιουδάκης Α.Γ. και Μαθιουδάκης Γ.Α. Προβλεπόμενες τιμές, <http://respi-gam.net/node/3897>
- 63.** Ramanathan Palaniappan Ramanathan and Baskaran Chandrasekaran. Reference equations for 6-min walk test in healthy Indian subjects (25-80 years). *Lung India.* 2014; 31: 35–38.

Συντομογραφίες

- αΜΕΑ: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου
- ΚΑ: Καρδιακή Ανεπάρκεια
- ΚΕΑΚ: κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας
- ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος
- ΑοR: ανεπάρκεια αορτής
- ΑoS: στένωση αορτής
- BDI: Beck Depression Inventory
- BMI: Δείκτης μάζας σώματος
- BNP: -BNP: νατριοδιουρητικό πεπτίδιο
- CRT-D: αμφικοιλιακός απινιδωτής
- CRT-P: αμφικοιλιακός βηματοδότης
- DBP: διαστολική αρτηριακή πίεση
- EDDLV: τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας
- ESDLV: τελοσυστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας
- EQ-5D: European Quality of life scale – 5D
- HR: καρδιακή συχνότητα
- ICD: εμφυτεύσιμος απινιδωτής
- IVS: διάμετρος μεσοκοιλιακού
- LVEF: κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας
- MMSE: Mini Mental State Examination
- MR: ανεπάρκεια μιτροειδούς
- MS: στένωση μιτροειδούς
- NYHA: New York Heart Association
- PR: ανεπάρκεια πνευμονικής
- PWD: διάμετρος οπίσθιου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας
- RBBB: αποκλεισμός δεξιού σκέλους
- RR: αναπνευστική συχνότητα
- RV: δεξιά κοιλία
- S3: τρίτος καρδιακός τόνος
- SatO2: αρτηριακός κορεσμός οξυγόνου
- S-RR: αναπνευστική συχνότητα

-SBP: συστολική αρτηριακή πίεση

-TR: ανεπάρκεια τριγλώχινας

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Ερωτηματολόγιο για τη Μυοκαρδιοπάθεια (Greek version of the KCCQ)

Οι παρακάτω ερωτήσεις αναφέρονται στην **καρδιακή σας ανεπάρκεια** και στο πώς αυτή μπορεί να επηρεάσει τη ζωή σας. Παρακαλούμε διαβάστε και απαντήστε στις παρακάτω ερωτήσεις. Δεν υπάρχουν σωστές ή λανθασμένες απαντήσεις. Παρακαλούμε σημειώστε την απάντηση που ταιριάζει καλύτερα σε σας.

1. Η **καρδιακή ανεπάρκεια** επηρεάζει διαφορετικούς ανθρώπους με διαφορετικούς τρόπους. Μερικοί νιώθουν λαχάνιασμα ενώ άλλοι νιώθουν κόπωση. Παρακαλούμε σημειώστε πόσο περιόρισε η **καρδιακή ανεπάρκεια** (λαχάνιασμα ή κόπωση) την ικανότητά σας να κάνετε τις ακόλουθες δραστηριότητες κατά τις τελευταίες 2 εβδομάδες.

Βάλτε ένα **X** σε ένα τετραγωνάκι σε κάθε γραμμή

Δραστηριότητα	Την περιόρισε πολύ	Την περιόρισε αρκετά	Την περιόρισε μέτρια	Την περιόρισε λίγο	Δεν την περιόρισε καθόλου	Η δραστηριότητα περιορίστηκε από άλλες αιτίες ή δεν έκανα τη δραστηριότητα
Το να ντύνεστε	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Το να κάνετε ντους/μπάνιο	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Το να περπατάτε 1 οικοδομικό τετράγωνο σε επίπεδο έδαφος (περίπου 100 μέτρα)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Το να κάνετε δουλειές στον κήπο, στο σπίτι ή το να μεταφέρετε τα ψώνια	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Το να ανεβαίνετε 10 σκαλιά χωρίς να σταματάτε	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Το να περπατάτε βιαστικά ή να τρέχετε (όπως για να προλάβετε το λεωφορείο)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Συγκριτικά με πριν από 2 εβδομάδες, έχουν αλλάξει τα συμπτώματά σας της **καρδιακής ανεπάρκειας** (λαχάνιασμα, κόπωση ή πρήξιμο των αστραγάλων);

Τα συμπτώματά μου της **καρδιακής ανεπάρκειας** έχουν γίνει ...

Πολύ χειρότερα	Λίγο χειρότερα	Δεν άλλαξαν	Λίγο καλύτερα	Πολύ καλύτερα	Δεν είχα κανένα σύμπτωμα τις τελευταίες 2 εβδομάδες
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Τις τελευταίες 2 εβδομάδες, πόσες φορές είχατε **πρήξιμο** στα πόδια, τους αστραγάλους ή τις γάμπες σας όταν ξυπνούσατε το πρωί;

Κάθε πρωί	3 ή περισσότερες φορές την εβδομάδα, αλλά όχι κάθε μέρα	1-2 φορές την εβδομάδα	Λιγότερο από μια φορά την εβδομάδα	Ποτέ τις τελευταίες 2 εβδομάδες
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Τις τελευταίες 2 εβδομάδες, πόσο σας ενόχλησε το **πρήξιμο** στα πόδια, τους αστραγάλους ή τις γάμπες σας;

Ήταν ...

Υπερβολικά ενοχλητικό	Αρκετά ενοχλητικό	Μέτρια ενοχλητικό	Λίγο ενοχλητικό	Καθόλου ενοχλητικό	Δεν είχα καθόλου πρήξιμο
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Τις τελευταίες 2 εβδομάδες, κατά μέσο όρο, πόσες φορές η **κόπωση** περιορίσε την ικανότητά σας να κάνετε ό,τι θέλετε;

Συνέχεια	Πολλές φορές την ημέρα	Τουλάχιστον μια φορά την ημέρα	3 ή περισσότερες φορές την εβδομάδα αλλά όχι κάθε μέρα	1-2 φορές την εβδομάδα	Λιγότερο από μια φορά την εβδομάδα	Ποτέ τις τελευταίες 2 εβδομάδες
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Τις τελευταίες 2 εβδομάδες, πόσο σας ενόχλησε η **κόπωση** σας;

Ήταν ...

Υπερβολικά ενοχλητική	Αρκετά ενοχλητική	Μέτρια ενοχλητική	Λίγο ενοχλητική	Καθόλου ενοχλητική	Δεν είχα καθόλου κόπωση
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Τις τελευταίες 2 εβδομάδες, κατά μέσο όρο, πόσες φορές το **λαχάνιασμα** περιόρισε την ικανότητά σας να κάνετε ό,τι θέλατε;

Συνέχεια	Πολλές φορές την ημέρα	Τουλάχιστον μια φορά την ημέρα	3 ή περισσότερες φορές την εβδομάδα αλλά όχι κάθε μέρα	1-2 φορές την εβδομάδα	Λιγότερο από μια φορά την εβδομάδα	Ποτέ τις τελευταίες 2 εβδομάδες
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Τις τελευταίες 2 εβδομάδες, πόσο σας ενόχλησε το **λαχάνιασμά** σας;
Ήταν ...

Υπερβολικά ενοχλητικό	Αρκετά ενοχλητικό	Μέτρια ενοχλητικό	Λίγο ενοχλητικό	Καθόλου ενοχλητικό	Δεν είχα καθόλου λαχάνιασμα
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Τις τελευταίες 2 εβδομάδες, κατά μέσο όρο, πόσες φορές αναγκαστήκατε να κοιμηθείτε καθιστός/ή σε πολυθρόνα ή καναπέ, ή με τουλάχιστον 3 μαξιλάρια να σας ανασηκώνουν λόγω του **λαχανιάσματος**;

Κάθε βράδυ	3 ή περισσότερες φορές την εβδομάδα αλλά όχι κάθε βράδυ	1-2 φορές την εβδομάδα	Λιγότερο από μια φορά την εβδομάδα	Ποτέ τις τελευταίες 2 εβδομάδες
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Τα συμπτώματα της **καρδιακής ανεπάρκειας** μπορεί να χειροτερέψουν για διάφορους λόγους. Πόσο σίγουρος/η είστε ότι ξέρετε τι να κάνετε, ή ποιον να καλέσετε, αν η **καρδιακή σας ανεπάρκεια** χειροτερέψει;

Καθόλου σίγουρος/η	Όχι πολύ σίγουρος/η	Αρκετά σίγουρος/η	Πολύ σίγουρος/η	Απολύτως σίγουρος/η
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Πόσο καλά γνωρίζετε τι μπορείτε να κάνετε για να εμποδίσετε τα συμπτώματά σας της **καρδιακής ανεπάρκειας** από το να χειροτερέψουν; (για παράδειγμα, να ζυγίζετε, να ακολουθείτε δίαιτα χαμηλή σε αλάτι κλπ)

Δεν γνωρίζω καθόλου	Δεν γνωρίζω πολύ καλά	Γνωρίζω κάπως	Γνωρίζω πολύ καλά	Γνωρίζω πλήρως
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Τις τελευταίες 2 εβδομάδες, πόσο περιορίσε η **καρδιακή σας ανεπάρκεια** το να χαίρεστε τη ζωή σας;

Περιορίσε **υπερβολικά** το να χαίρομαι τη ζωή μου

☐

Περιορίσε **αρκετά** το να χαίρομαι τη ζωή μου

☐

Περιορίσε **μέτρια** το να χαίρομαι τη ζωή μου

☐

Περιορίσε **λίγο** το να χαίρομαι τη ζωή μου

☐

Δεν περιορίσε καθόλου το να χαίρομαι τη ζωή μου

☐

13. Αν έπρεπε να περάσετε την υπόλοιπη ζωή σας με την **καρδιακή σας ανεπάρκεια** όπως αυτή είναι ακριβώς τώρα, πώς θα νιώθατε γι' αυτό;

Καθόλου ικανοποιημένος/η

☐

Λίγο ικανοποιημένος/η

☐

Αρκετά ικανοποιημένος/η

☐

Πολύ ικανοποιημένος/η

☐

Απόλυτα ικανοποιημένος/η

☐

14. Τις τελευταίες 2 εβδομάδες, πόσο συχνά νιώσατε αποθαρρυνμένος/η ή στενοχωρημένος/η λόγω της **καρδιακής σας ανεπάρκειας**;

Ένιωθα έτσι **συνέχεια**

☐

Ένιωθα έτσι **το περισσότερο διάστημα**

☐

Ένιωθα έτσι **περιστασιακά**

☐

Σπάνια ένιωθα έτσι

☐

Ποτέ δεν ένιωθα έτσι

☐

15. Πόσο επηρεάζει η **καρδιακή σας ανεπάρκεια** τον τρόπο της ζωής σας; Παρακαλούμε σημειώστε πόσο η **καρδιακή σας ανεπάρκεια** μπορεί να περιορίσε τη συμμετοχή σας στις παρακάτω δραστηριότητες τις τελευταίες 2 εβδομάδες.

Παρακαλούμε βάλτε ένα **X** σε ένα τετραγωνάκι σε κάθε γραμμή

Δραστηριότητα	Την περιορίσε πολύ	Την περιορίσε αρκετά	Την περιορίσε μέτρια	Την περιορίσε λίγο	Δεν την περιορίσε καθόλου	Δεν με αφορά ή δεν είχα τη δραστηριότητα για άλλους λόγους
Χόμπι, δραστηριότητες αναψυχής	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Δουλειά ή νοικοκυριό	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Επισκέψεις σε συγγενείς ή σε φίλους έξω από το σπίτι	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Στενές σχέσεις με το αγαπημένο σας πρόσωπο	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

Scoring Instructions

There are 10 summary scores within the KCCQ, which are calculated as follows:

1. Physical Limitation

- Code responses to each of Questions 1a-f as follows:

Extremely limited = 1

Quite a bit limited = 2

Moderately limited = 3

Slightly limited = 4

Not at all limited = 5

Limited for other reasons or did not do = *<missing value>*

- If at least three of Questions 1a-f are not missing, then compute

Physical Limitation Score = $100 * [(\text{mean of Questions 1a-f actually answered}) - 1] / 4$

(see footnote at end of this document for explanation of meaning of “actually answered”)

2. Symptom Stability

- Code the response to Question 2 as follows:

Much worse = 1

Slightly worse = 2

Not changed = 3

Slightly better = 4

Much better = 5

I've had no symptoms over the last 2 weeks = 3

- If Question 2 is not missing, then compute

Symptom Stability Score = $100 * [(\text{Question 2}) - 1] / 4$

3. Symptom Frequency

- Code responses to Questions 3, 5, 7 and 9 as follows:

Question 3

Every morning = 1

3 or more times a week but not every day = 2

1-2 times a week = 3

Less than once a week = 4

Never over the past 2 weeks = 5

3. Symptom Frequency (cont.)

Questions 5 and 7

All of the time = 1

Several times a day = 2

At least once a day = 3

3 or more times a week but not every day = 4

1-2 times a week = 5

Less than once a week = 6

Never over the past 2 weeks = 7

Question 9

Every night = 1

3 or more times a week but not every day = 2

1-2 times a week = 3

Less than once a week = 4

Never over the past 2 weeks = 5

- If at least two of Questions 3, 5, 7 and 9 are not missing, then compute:

$$S3 = [(Question\ 3) - 1]/4$$

$$S5 = [(Question\ 5) - 1]/6$$

$$S7 = [(Question\ 7) - 1]/6$$

$$S9 = [(Question\ 9) - 1]/4$$

$$\text{Symptom Frequency Score} = 100 * (\text{mean of } S3, S5, S7 \text{ and } S9)$$

4. Symptom Burden

- Code responses to each of Questions 4, 6 and 8 as follows:

Extremely bothersome = 1

Quite a bit bothersome = 2

Moderately bothersome = 3

Slightly bothersome = 4

Not at all bothersome = 5

I've had no swelling/fatigue/shortness of breath = 5

- If at least one of Questions 4, 6 and 8 is not missing, then compute

$$\text{Symptom Burden Score} = 100 * [(\text{mean of Questions 4, 6 and 8 actually answered}) - 1]/4$$

5. Total Symptom Score

= mean of the following available summary scores:

Symptom Frequency Score

Symptom Burden Score

6. Self-Efficacy

- Code responses to Questions 10 and 11 as follows:

Question 10

Not at all sure = 1
 Not very sure = 2
 Somewhat sure = 3
 Mostly sure = 4
 Completely sure = 5

Question 11

Do not understand at all = 1
 Do not understand very well = 2
 Somewhat understand = 3
 Mostly understand = 4
 Completely understand = 5

- If at least one of Questions 10 and 11 is not missing, then compute

$$\text{Self-Efficacy Score} = 100 * [(\text{mean of Questions 10 and 11 actually answered}) - 1] / 4$$

7. Quality of Life

- Code responses to Questions 12, 13 and 14 as follows:

Question 12

It has extremely limited my enjoyment of life = 1
 It has limited my enjoyment of life quite a bit = 2
 It has moderately limited my enjoyment of life = 3
 It has slightly limited my enjoyment of life = 4
 It has not limited my enjoyment of life at all = 5

Question 13

Not at all satisfied = 1
 Mostly dissatisfied = 2
 Somewhat satisfied = 3
 Mostly satisfied = 4
 Completely satisfied = 5

Question 14

I felt that way all of the time = 1
 I felt that way most of the time = 2
 I occasionally felt that way = 3
 I rarely felt that way = 4
 I never felt that way = 5

7. Quality of Life (cont.)

- If at least one of Questions 12, 13 and 14 is not missing, then compute

$$\text{Quality of Life Score} = 100 * [(\text{mean of Questions 12, 13 and 14 actually answered}) - 1] / 4$$

8. Social Limitation

- Code responses to each of Questions 15a-d as follows:

Severely limited = 1

Limited quite a bit = 2

Moderately limited = 3

Slightly limited = 4

Did not limit at all = 5

Does not apply or did not do for other reasons = *<missing value>*

- If at least two of Questions 15a-d are not missing, then compute

$$\text{Social Limitation Score} = 100 * [(\text{mean of Questions 15a-d actually answered}) - 1] / 4$$

9. Overall Summary Score

= mean of the following available summary scores:

Physical Limitation Score

Total Symptom Score

Quality of Life Score

Social Limitation Score

10. Clinical Summary Score

= mean of the following available summary scores:

Physical Limitation Score

Total Symptom Score

Note: references to “**means of questions actually answered**” imply the following.

- If there are n questions in a scale, and the subject must answer m to score the scale, but the subject answers only $n-i$, where $n-i \geq m$, calculate the **mean of those questions** as

$$(\text{sum of the responses to those } n-i \text{ questions}) / (n-i)$$
not

$$(\text{sum of the responses to those } n-i \text{ questions}) / n$$

If doing these calculations seems like too much trouble, consider using one of our tools – available at www.cvoutcomes.org:

- SAS or SPSS code
- Excel spreadsheets
- Web data services